

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Efgartigimod alfa (neues Anwendungsgebiet: Chronisch-
entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie,
vorbehandelte Patienten)

Vom 22. Januar 2026

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	17
4.	Verfahrensablauf	17
5.	Beschluss	19
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	24
B.	Bewertungsverfahren.....	25
1.	Bewertungsgrundlagen	25
2.	Bewertungsentscheidung	25
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	25
2.2	Nutzenbewertung	25
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	26
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	27
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	31
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	32
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	32
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	34

5.1	Stellungnahme der Argenx Germany GmbH	34
5.2	Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	51
5.3	Stellungnahme Johnson & Johnson	55
5.4	Stellungnahme des Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie e.V. - BPI	58
5.5	Stellungnahme CSL Behring GmbH	63
5.6	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) und der Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP)	70
5.7	Stellungnahme Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG	81
5.8	Stellungnahme Prof. Dr. Lehmann, Klinik für Neurologie, Klinikum Leverkusen	86
5.9	Stellungnahme Prof. Dr. Skripuletz, Klinik für Neurologie, MHH, Hannover	94
5.10	Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	111
5.11	Stellungnahme des Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e.V. - vfa	122
D.	Anlagen	126
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	126
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	141

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung,
7. Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Efgartigimod alfa (Vyvgart) wurde am 1. September 2022 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Vyvgart ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Bereits innerhalb des zuvor zugelassenen Anwendungsgebietes der Myasthenia gravis überstieg der Umsatz von Efgartigimod alfa mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu

Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer einen Betrag von 30 Millionen Euro, sodass für Efgartigimod alfa Nachweise nach § 5 Absatz 1 bis 6 der Verfo zu übermitteln sind und darin der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen ist.

Am 19. Juni 2025 hat Efgartigimod alfa die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 17. Juli 2025, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (Verfo) des G-BA zum Wirkstoff Efgartigimod alfa mit dem neuen Anwendungsgebiet „Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit progredienter oder rezidivierender aktiver chronisch-entzündlicher demyelinisierender Polyneuropathie (CIDP) nach vorheriger Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 3. November 2025 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Efgartigimod alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Efgartigimod alfa nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Efgartigimod alfa (Vyvgart) gemäß Fachinformation

Vyvgart wird als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit progredienter oder rezidivierender aktiver chronisch-entzündlicher demyelinisierender Polyneuropathie (CIDP) nach vorheriger Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen angewendet.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 22.01.2026):

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

¹ Allgemeine Methoden, Version 8.0 vom 19.12.2025. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit progredienter oder rezidivierender aktiver chronisch-entzündlicher demyelinisierender Polyneuropathie (CIDP) nach vorheriger Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Efgartigimod alfa:

– Immunglobuline *oder* Kortikosteroide

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Neben Efgartigimod alfa sind im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Behandlung von Erwachsenen mit CIDP intravenöse sowie subkutane Immunglobuline zugelassen. Glukokortikoide, insbesondere Prednisolon und Prednison, werden ebenfalls in der vorliegenden Indikation als zugelassen angesehen.
- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet grundsätzlich eine Plasmapherese-Therapie in Frage. Überdies können Maßnahmen gemäß Heilmittel-Richtlinie (Physiotherapie, Ergotherapie) in Betracht gezogen werden.
- zu 3. Zur Behandlung der CIDP liegen keine Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Der vorliegende Evidenzkörper umfasst einen systematischen Review und die Leitlinie „European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force-Second revision“. Auf Basis der Evidenz ist festzustellen, dass zur Behandlung der CIDP Immunglobuline und Kortikosteroide die empfohlenen Therapieoptionen darstellen.

Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst Patientinnen und Patienten mit CIDP, die eine aktive Erkrankung nach Behandlung mit Immunglobulinen oder Kortikosteroiden aufweisen. Bei unzureichendem Ansprechen auf eine der beiden genannten Behandlungsoptionen wird gemäß der vorliegenden Evidenz ein Wechsel auf die jeweils andere zur Verfügung stehende Therapieoption empfohlen.

Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie, sofern noch die Option einer Therapieoptimierung besteht, entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Plasmapherese wird nicht als regelhafte zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen, jedoch kann diese im Einzelfall als Akuttherapie und bei Versagen von Immunglobulinen und Kortikosteroiden für Patientinnen und Patienten mit CIDP eine Therapieoption darstellen.

Auf Basis der vorliegenden Evidenz bestimmt der G-BA Immunglobuline und Kortikosteroide als zweckmäßige Vergleichstherapie für Efgartigimod alfa zur Behandlung von Erwachsenen mit progredienter oder rezidivierender aktiver chronisch-entzündlicher demyelinisierender Polyneuropathie (CIDP) nach vorheriger Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen. Patientinnen und Patienten, die nach einer Behandlung mit Immunglobulinen oder Kortikosteroiden einen aktiven Krankheitsverlauf aufweisen, sollen einen Wechsel auf die jeweils andere zur Verfügung stehende Therapieoption erhalten, sofern angezeigt. Die jeweilige Zulassung ist zu berücksichtigen.

Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Diese alternativen Therapieoptionen sind für die Vergleichstherapie gleichermaßen zweckmäßig. Der Zusatznutzen kann gegenüber einer der genannten alternativen Therapieoptionen nachgewiesen werden.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Efgartigimod alfa wie folgt bewertet:

Für Erwachsene mit progredienter oder rezidivierender aktiver chronisch-entzündlicher demyelinisierender Polyneuropathie (CIDP) nach vorheriger Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer hat zum Nachweis des Zusatznutzens von Efgartigimod alfa bei Erwachsenen mit progredienter oder rezidivierender aktiver CIDP nach vorheriger Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen Daten einer Teilpopulation der Studie ADHERE (ARGX-113-1802) vorgelegt.

Studie ADHERE

Bei der Studie ADHERE handelt es sich um eine mehrphasige Phase-II-Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Efgartigimod alfa zur Behandlung der CIDP. In der ersten, offenen, einarmigen Phase (Stage A) wurden alle Patientinnen und Patienten mit Efgartigimod alfa behandelt. In der anschließenden, doppelblinden, randomisierten und kontrollierten Phase (Stage B) erhielten die Patientinnen und Patienten Efgartigimod alfa oder Placebo. Primärer Endpunkt der kontrollierten Phase (Stage B) war die Zeit bis zur ersten klinischen Verschlechterung gemessen anhand des adjustierten Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) Scores. Zudem wurden weitere Endpunkte der Kategorie Morbidität sowie Nebenwirkungen erhoben.

Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer gemäß den Kriterien der European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society (EFNS/PNS) wahrscheinlichen bzw. definitiven progredienten oder rezidivierenden CIDP. Darüber hinaus musste die CIDP-Diagnose von einem unabhängigen Experten-Komitee bestätigt werden und die Erwachsenen einen CIDP-Disease-Activity-Status-Wert von ≥ 2 aufweisen. Es wurden sowohl Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die zuvor eine Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen erhalten haben, als auch therapienaive Patientinnen und Patienten.

Während einer Run-In-Phase mussten alle vorbehandelten Patientinnen und Patienten ihre vorherige Therapie absetzen. Patientinnen und Patienten, die innerhalb von 12 Wochen eine klinische Verschlechterung aufwiesen, konnten in die einarmige Phase (Stage A) übergehen. Therapienaive Patientinnen und Patienten konnten direkt in die einarmige Phase (Stage A) übergehen, sofern bei ihnen innerhalb von 3 Monaten vor Studieneinschluss eine klinische Verschlechterung gegenüber einem innerhalb von 6 Monaten vor Studieneinschluss erhobenem Vergleichswert vorlag.

In der einarmigen Phase (Stage A) erhielten die Patientinnen und Patienten Efgartigimod alfa. Patientinnen und Patienten, die eine bestätigte klinische Verbesserung aufwiesen, wurden in die kontrollierte Phase (Stage B) aufgenommen.

In der kontrollierten Phase (Stage B) wurden die Erwachsenen 1:1 randomisiert und erhielten eine wöchentliche Behandlung mit Efgartigimod alfa oder Placebo. Im Interventions- und Kontrollarm durfte keine gegen die CIDP gerichtete Therapie, beispielsweise Kortikosteroide, Immunglobuline oder Plasmapherese, eingesetzt werden. Patientinnen und Patienten, die eine klinische Verschlechterung aufwiesen oder die Woche 48 absolvierten, konnten in eine Open-Label-Extensionsstudie wechseln.

Für die Nutzenbewertung zieht der pharmazeutische Unternehmer eine Teilpopulation der kontrollierten Phase (Stage B) heran. Therapienaive Patientinnen und Patienten sowie Patientinnen und Patienten, die innerhalb der letzten 6 Monate vor Studieneinschluss keine Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen erhalten haben, wurden von dieser Teilpopulation ausgeschlossen. Patientinnen und Patienten, die vor mehr als 6 Monaten vor Studieneinschluss mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen behandelt wurden, werden vom G-BA als vom Anwendungsgebiet umfasst gesehen und hätten daher in die Teilpopulation eingeschlossen werden müssen. Ebenfalls ausgeschlossen wurden Patientinnen und Patienten, die nach einer Behandlung als geheilt galten, sich in Remission befanden oder die unter Behandlung in einem stabilen Gesundheitszustand waren.

Limitationen der Studie ADHERE

Als zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Indikation wurden Kortikosteroide oder Immunglobuline bestimmt. In der kontrollierten Phase (Stage B) der Studie ADHERE erhielten die Patientinnen und Patienten im Kontrollarm jedoch ausschließlich Placebo. Folglich ist die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie ADHERE nicht umgesetzt.

Gemäß der Fachinformation von Efgartigimod alfa sollte bei Patientinnen und Patienten, die von ihrer derzeitigen CIDP-Therapie umgestellt werden, die Behandlung mit Efgartigimod alfa vorzugsweise eingeleitet werden, bevor die klinische Wirkung dieser vorherigen Therapien nachzulassen beginnt. Eine Run-In-Phase, wie sie in der Studie ADHERE durchgeführt wurde, bei der vor Therapiebeginn mit Efgartigimod alfa die bisherige CIDP-Therapie abgesetzt wird und eine klinische Verschlechterung der CIDP eintreten muss, ist zur Feststellung des Aktivitätsstatus zwar nachvollziehbar, jedoch gemäß Fachinformation nicht vorgesehen.

Des Weiteren wurden alle Patientinnen und Patienten, die aus der einarmigen Phase (Stage A) in die kontrollierte Phase (Stage B) wechselten, in der einarmigen Phase bereits mit Efgartigimod alfa behandelt. Demzufolge entsprechen die Patientinnen und Patienten aus der kontrollierten, randomisierten Phase (Stage B) nicht der Patientenpopulation des zugelassenen Anwendungsgebietes von Efgartigimod alfa, welches Erwachsene mit progredienter oder rezidivierender aktiver CIDP nach vorheriger Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen umfasst.

Zudem konnten nur diejenigen Patientinnen und Patienten in die kontrollierte Phase (Stage B) übergehen, die in der einarmigen Phase (Stage A) eine klinische Verbesserung unter der Behandlung mit Efgartigimod zeigten, sodass eine Selektion stattfand.

Fazit

Insgesamt sind die vorgelegten Daten nicht geeignet, einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen. Ein Zusatznutzen von Efgartigimod alfa zur Behandlung von Erwachsenen mit progredienter oder rezidivierender aktiver chronisch-entzündlicher demyelinisierender Polyneuropathie (CIDP) nach vorheriger Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen ist daher nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Efgartigimod alfa. Das Arzneimittel Vyvgart wurde als Orphan Drug zugelassen. Das vorliegend bewertete Anwendungsgebiet lautet „Vyvgart wird als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit progredienter oder rezidivierender aktiver chronisch-entzündlicher demyelinisierender Polyneuropathie (CIDP) nach vorheriger Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen angewendet.“

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden vom G-BA Immunglobuline oder Kortikosteroide bestimmt.

Für die Nutzenbewertung von Efgartigimod alfa legt der pharmazeutische Unternehmer Daten einer Teilpopulation der Phase-II-Studie ADHERE vor.

Bei der mehrphasigen Studie wurden in der ersten, offenen, einarmigen Phase (Stage A) alle Patientinnen und Patienten mit Efgartigimod alfa behandelt. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ermöglicht die einarmige Phase keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und ist daher nicht für die Bewertung eines Zusatznutzens von Efgartigimod alfa geeignet.

In der anschließenden, doppelblinden randomisierten und kontrollierten Phase (Stage B) erhielten die Patientinnen und Patienten Efgartigimod alfa oder Placebo. Ein Vergleich gegenüber Placebo entspricht nicht der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Folglich ist die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie ADHERE nicht umgesetzt.

Des Weiteren entspricht die Studienpopulation der kontrollierten Phase der Studie ADHERE nicht der zugelassenen Patientenpopulation. Alle Personen, die aus der einarmigen Phase (Stage A) in die kontrollierte Phase (Stage B) wechselten, wurden in der einarmigen Phase bereits mit Efgartigimod alfa behandelt. Demzufolge entsprechen die Patientinnen und Patienten aus der kontrollierten Phase (Stage B) nicht der Patientenpopulation des zugelassenen Anwendungsgebietes von Efgartigimod alfa, welches Erwachsene mit progredienter oder rezidivierender aktiver CIDP nach vorheriger Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen umfasst.

Ein Zusatznutzen von Efgartigimod alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit progredienter oder rezidivierender aktiver CIDP nach vorheriger Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen ist damit nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Nutzenbewertungsdossier zugrunde gelegt. Insgesamt ist die angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation mit Unsicherheit behaftet. Maßgebliche Gründe hierfür sind veraltete Diagnosekriterien, die für die Herleitung der Prävalenz herangezogen wurden, sowie potenzielle Über- bzw. Untererfassung von CIDP-Fällen und fehlende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Berechnung der Prävalenzraten. Darüber hinaus bestehen Unsicherheiten aufgrund der Operationalisierung der progredienten oder rezidivierenden Patientinnen und Patienten über CDAS 4 und 5 (CIDP Disease Activity Status). Der pharmazeutische Unternehmer nimmt keine Einschränkung hinsichtlich einer Vortherapie mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen vor, sodass unklar ist, ob bei der Berechnung Patientinnen und Patienten enthalten sind, die sowohl mit Kortikosteroiden als auch mit Immunglobulinen vorbehandelt wurden.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Vyvgart (Wirkstoff: Efgartigimod alfa) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 3. Dezember 2025):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/vyvgart-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Efgartigimod alfa muss durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. November 2025). Für die Berechnung der Therapiekosten wird in der Regel der nach der Veröffentlichung der Nutzenbewertung nächstliegende aktualisierte Stand der Lauer-Taxe zugrunde gelegt.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen Dosierungen als Berechnungsgrundlage herangezogen.

Hinsichtlich der Dosierschemata zur Behandlung mit Kortikosteroiden wurde eine orale Dauertherapie mit dem Wirkstoff Prednisolon gemäß Fachinformation dargestellt. Gemäß der Leitlinie² kann auch eine hochdosierte Pulstherapie eingesetzt werden. Keinem Behandlungsmodus wird Vorrang gegeben. Für die Kostendarstellung wird die Standarddosierung gemäß Fachinformation von 80 – 100 mg/Tag dargestellt.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“³ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg).

Die Gesamtdosis an subkutanen (SCIg) und intravenösen (IVIg) Immunglobulinen kann sich auf 1 bis 2 Tage verteilen. Die subkutane Darreichungsform ist für die Anwendung in der Erhaltungsphase zugelassen.

² Van den Bergh PYK, van Doorn PA, Hadden RDM et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force – Second revision. J Peripher Nerv Syst 2021;26(3):242-268. doi:10.1111/jns.12455.

³ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

Erwachsene mit progredienter oder rezidivierender aktiver chronisch-entzündlicher demyelinisierender Polyneuropathie (CIDP) nach vorheriger Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Efgartigimod alfa	kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
	kontinuierlich, 1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Immunglobuline oder Kortikosteroide				
Immunglobulin IVIg	kontinuierlich, 1 x alle 21 Tage	17,4	1 – 2	17,4 – 34,8
Immunglobulin SCIg ⁴	kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage	52,1	1 – 2	52,1 – 104,2
	oder			
Immunglobulin SCIg/ Vorhyaluronidase ⁵	kontinuierlich, 1 x alle 30,4 Tage	13,0	1 – 2	13,0 – 26,0
Prednisolon	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Efgartigimod alfa	1000 mg	1000 mg	1 x 1000 mg	26,1 – 52,1	26,1 x 1000 mg – 52,1 x 1000 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Immunglobuline oder Kortikosteroide					
Immunglobulin IVIg	$\frac{1 \text{ g/kg KG}}{77,7 \text{ g}}$	77,7 g	4 x 20 g	17,4	69,6 x 20 g

⁴ Das Arzneimittel Hizentra ist das wirtschaftlichste Präparat in hohen Dosierungen in subkutaner Darreichungsform.

⁵ Das subkutan applizierte Arzneimittel Hyqvia enthält Immunglobulin G in Co-Formulierung mit dem Enzym Hyaluronidase. Es ist das wirtschaftlichste Präparat im niedrigen Dosisbereich.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Immunglobulin SClg4	<u>0,2 g/kg KG</u> 15,5 g	15,5 g	1 x 10 g + 1 x 4 g + 1 x 2 g	52,1	52,1 x 10 g + 52,1 x 4 g + 52,1 x 2 g
	– <u>0,4 g/kg KG</u> 31,1 g	– 31,1 g	– 3 x 10 g + 1 x 2 g		– 156,3 x 10 g + 52,1 x 2 g
Immunglobulin SClg/ Vorhyaluronidase5	<u>0,3 g/kg KG</u> 23,3 g	23,3 g	1 x 20 g + 1 x 5 g	13,0	13 x 20 g + 13 x 5 g
	– <u>2,4 g/kg KG</u> 186,5 g	– 186,5 g	– 6 x 30 g + 1 x 5 g + 1 x 2,5 g		– 78 x 30 g + 13 x 5 g + 13 x 2,5 g
Prednisolon	80 mg	80 mg	1 x 50 mg + 1 x 20 mg + 1 x 10 mg	365,0	365 x 50 mg + 365 x 20 mg + 365 x 10 mg
	– 100 mg	– 100 mg	– 2 x 50 mg		– 730 x 50 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungs- größe	Kosten (Apotheken abgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Efgartigimod alfa 1000 mg	1 ILO	14 816,64 €	1,77 €	842,89 €	13 971,98 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Immunglobulin IVIg 20 mg	1 INF	1 687,03 €	1,77 €	93,05 €	1 592,21 €
Immunglobulin SCIg 10 g	10 IIL	10 840,40 €	1,77 €	1 788,58 €	9 050,05 €
Immunglobulin SCIg 4 g	20 FER	8 683,85 €	1,77 €	1 430,82 €	7 251,26 €
Immunglobulin SCIg 2 g	20 FER	4 370,75 €	1,77 €	715,42 €	3 653,56 €
Immunglobulin SCIg 30 g / Vorhyaluronidase alfa 2400 E.	1 INF	3 521,59 €	1,77 €	197,83 €	3 321,99 €
Immunglobulin SCIg 20 g Vorhyaluronidase alfa 1600 E.	1 INF	2 366,95 €	1,77 €	131,88 €	2 233,30 €
Immunglobulin SCIg 5 g / Vorhyaluronidase alfa 400 E.	1 INF	606,83 €	1,77 €	32,97 €	572,09 €
Immunglobulin SCIg 2,5 g / Vorhyaluronidase alfa 200 E	1 INF	309,07 €	1,77 €	16,49 €	290,81 €
Prednisolon 50 mg ⁶	50 TAB	31,44 €	1,77 €	1,59 €	28,08 €
Prednisolon 20 mg ⁶	100 TAB	21,62 €	1,77 €	0,81 €	19,04 €
Prednisolon 10 mg ⁶	100 TAB	17,81 €	1,77 €	0,51 €	15,53 €
Abkürzungen: FER= Fertigspritzen; IIL = Injektions-/Infusionslösung; ILO = Injektionslösung; INF = Infusionslösung; PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; Tab = Tablette					

Stand Lauer-Taxe: 15. November 2025

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

⁶ Festbetrag

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher

beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel Verfo des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von

Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Erwachsene mit progredienter oder rezidivierender aktiver chronisch-entzündlicher demyelinisierender Polyneuropathie (CIDP) nach vorheriger Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen

Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

Referenzen:

Fachinformation zu Efgartigimod alfa (Vyvgart); Vyvgart 1 000 mg Injektionslösung; Stand: Juni 2025

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 27. Februar 2024 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Es fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 5. August 2025 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 17. Juli 2025 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Efgartigimod alfa beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 24. Juli 2025 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Efgartigimod alfa beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 30. Oktober 2025 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 3. November 2025 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 24. November 2025.

Die mündliche Anhörung fand am 8. Dezember 2025 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 13. Januar 2026 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 22. Januar 2026 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	27. Februar 2024	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	5. August 2025	Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	3. Dezember 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung

Unterausschuss Arzneimittel	8. Dezember 2025	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	16. Dezember 2025 6. Januar 2026	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	13. Januar 2026	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	22. Januar 2026	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 22. Januar 2026

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Efgartigimod alfa (neues Anwendungsgebiet: Chronisch-entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie, vorbehandelte Patienten)

Vom 22. Januar 2026

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 22. Januar 2026 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 22. Januar 2026 (BAnz AT 26.02.2026 B6) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Efgartigimod alfa gemäß dem Beschluss vom 19. September 2024 nach Nummer 5 folgende Angaben angefügt:

Efgartigimod alfa

Beschluss vom: 22. Januar 2026

In Kraft getreten am: 22. Januar 2026

BAnz AT 13.03.2026 B3

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 19. Juni 2025):

Vyvgart wird als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit progredienter oder rezidivierender aktiver chronisch-entzündlicher demyelinisierender Polyneuropathie (CIDP) nach vorheriger Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen angewendet.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 22. Januar 2026):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit progredienter oder rezidivierender aktiver chronisch-entzündlicher demyelinisierender Polyneuropathie (CIDP) nach vorheriger Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Efgartigimod alfa:

– Immunglobuline *oder* Kortikosteroide

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Efgartigimod alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene mit progredienter oder rezidivierender aktiver chronisch-entzündlicher demyelinisierender Polyneuropathie (CIDP) nach vorheriger Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A25-95), sofern nicht anders indiziert.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit progredienter oder rezidivierender aktiver chronisch-entzündlicher demyelinisierender Polyneuropathie (CIDP) nach vorheriger Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen

circa 50 bis 260 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Vyvgart (Wirkstoff: Efgartigimod alfa) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 3. Dezember 2025):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/vyvgart-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Efgartigimod alfa muss durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit progredienter oder rezidivierender aktiver chronisch-entzündlicher demyelinisierender Polyneuropathie (CIDP) nach vorheriger Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Efgartigimod alfa	364 668,68 € – 727 940,16 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
<i>Immunglobuline</i>	
Immunglobulin IVIg	110 817,82 €
Immunglobulin SCIg	75 557,81 € – 150 969,80 €
Immunglobulin SCIg/Vorhyaluronidase	36 470,07 € – 270 332,92 €
<i>Kortikosteroide</i>	
Prednisolon	331,16 € – 409,97 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. November 2025)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Erwachsene mit progredienter oder rezidivierender aktiver chronisch-entzündlicher demyelinisierender Polyneuropathie (CIDP) nach vorheriger Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen

- Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 22. Januar 2026 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 22. Januar 2026

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 13.03.2026 B3

(<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/suchergebnis?4>)

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 17. Juli 2025 ein Dossier zum Wirkstoff Efgartigimod alfa eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 3. November 2025 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Efgartigimod alfa (Neues Anwendungsgebiet: Chronisch-entzündliche demyelinisierende Po



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Efgartigimod alfa (Neues Anwendungsgebiet: Chronisch-entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie, vorbehandelte Patienten)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Efgartigimod alfa
- **Handelsname:** Vyvgart
- **Therapeutisches Gebiet:** Chronisch-entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie (Krankheiten des Nervensystems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Argenx Germany GmbH
- **Orphan Drug:** ja
- **Vorgangsnummer:** 2025-08-01-D-1234

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.08.2025
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 03.11.2025
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 24.11.2025
- **Beschlussfassung:** Ende Januar 2026
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V (Überschreitung der 30 Millionen-Euro-Umsatzgrenze)

Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers

Modul 1

(PDF 858,28 kB)

Modul 2

(PDF 423,69 kB)

Modul 3

(PDF 1,90 MB)

Modul 4

(PDF 5,52 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1246/>

03.11.2025 - Seite 1 von 4

Anhang 1 zu Modul 4

(PDF 147,38 MB)

Anhang 2 zu Modul 4

(PDF 15,72 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 810,96 kB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Efgartigimod alfa (Vyvgart)

Vyvgart wird als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit progredienter oder rezidivierender aktiver chronisch-entzündlicher demyelinisierender Polyneuropathie (CIDP) nach vorheriger Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen angewendet.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene mit progredienter oder rezidivierender aktiver chronisch-entzündlicher demyelinisierender Polyneuropathie (CIDP) nach vorheriger Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Efgartigimod alfa als Monotherapie: Immunglobuline oder Kortikosteroide

Stand der Information: Februar 2024

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 03.11.2025 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 588,43 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 244,48 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 24.11.2025
 - Mündliche Anhörung: 08.12.2025
- Bitte melden Sie sich bis zum 01.12.2025 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(WORD 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **24.11.2025** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Efgartigimod alfa - 2025-08-01-D-1234*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 08.12.2025 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 01.12.2025 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Ende Januar 2026). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

Verfahren vom 01.09.2022 (Verfahren abgeschlossen) (aufgehoben)

Verfahren vom 01.04.2024 (Verfahren abgeschlossen)

Letzte Änderungen | als RSS-Feed (Tipps zur Nutzung)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 8. Dezember 2025 um 12:30 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Efgartigimod alfa

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Argenx Germany GmbH	21.11.2025
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	10.11.2025
Johnson & Johnson	12.11.2025
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. - BPI	18.11.2025
CSL Behring GmbH	21.11.2025
Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP)	24.11.2025
Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG	24.11.2025
Prof. Dr. Lehmann, Klinik für Neurologie, Klinikum Leverkusen	24.11.2025
Prof. Dr. Skripuletz, Klinik für Neurologie, MHH, Hannover	24.11.2025
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	24.11.2025
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. - vfa	24.11.2025

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Argenx Germany GmbH						
Hr. Wolff	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Dr. Altmann	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Dr. Saber	nein	ja	nein	nein	nein	nein
Fr. Baumeister	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH						
Hr. Dr. Dos Santos Capelo	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Johnson & Johnson						
Hr. Sindern	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Kerßenboom	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. - BPI						
Hr. Dr. Derwand	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Dr. Wilken	ja	nein	nein	nein	nein	nein
CSL Behring GmbH						
Fr. Ernst	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Dr. Reisch	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN); Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP)						

Hr. Prof. Dr. Dr. Stettner	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Fr. Prof. Dr. Sommer	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG						
Fr. Dr. Tröndle	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Dr. Müller	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Prof. Dr. Lehmann, Klinik für Neurologie, Klinikum Leverkusen						
Hr. Prof. Dr. Lehmann	ja	ja	ja	nein	ja	ja
Prof. Dr. Skripuletz, Klinik für Neurologie, MHH, Hannover						
Hr. Prof. Dr. Skripuletz	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)						
Hr. Dr. Klinge	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Prof. Dr. Lempert	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. - vfa						
Hr. Dr. Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Argenx Germany GmbH

Datum	21.11.2025
Stellungnahme zu	Efgartigimod alfa/Vyvgart®
Stellungnahme von	argenx Germany GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: argenx Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<i>Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird die gleichzeitige Verwendung der Sprachformen männlich, weiblich und divers (m/w/d) vermieden. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter.</i> Am 03. November 2025 ist die Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Efgartigimod alfa (Handelsname: Vyvgart®) veröffentlicht worden. Die Nutzenbewertung bezieht sich auf folgende Indikationserweiterung: Efgartigimod alfa (Vyvgart®) ist indiziert als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit progredienter oder rezidivierender aktiver chronisch-entzündlicher demyelinisierender Polyneuropathie (CIDP) nach vorheriger Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen. Bei der CIDP handelt es sich um eine seltene Neuropathie, die durch eine Autoimmunreaktion ausgelöst wird. Dabei werden die Myelinscheiden der peripheren Nerven angegriffen und die Reizweiterleitung in den motorischen und sensiblen peripheren Nerven beeinträchtigt. Die damit einhergehenden Symptome umfassen Muskelschwäche und Sensibilitätsstörungen, die das alltägliche Leben und die soziale Teilhabe der Patienten schwerwiegend einschränken.	Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: argenx Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Vor Zulassung von Efgartigimod alfa (nachfolgend mit der Kurzbezeichnung Efgartigimod benannt) standen Patienten lediglich Immunglobuline, Kortikosteroide und Plasmapherese als Behandlungsoption zur Verfügung. Weder Kortikosteroide noch Plasmapherese eignen sich als Dauertherapie, aufgrund der Häufigkeit schwerer Nebenwirkungen bzw. wegen der Notwendigkeit eines stationären Aufenthalts in spezialisierten Zentren. Immunglobuline waren somit die einzig verfügbare Dauertherapie, die jedoch aufgrund der Abhängigkeit von Spenderplasma mit einer Unsicherheit in der Versorgung einher geht und einen Teil der Patienten zudem mit alltagseinschränkenden Symptomen zurücklässt. Die CIDP-Therapie erfordert aufgrund der Heterogenität der Erkrankung eine individualisierte Behandlungsstrategie, die sich an den Bedürfnissen und der bisherigen Therapiehistorie der Patienten orientiert. Insbesondere Patienten, die unzureichend mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen behandelt sind, eine aktive Erkrankung mit Progression oder Rezidiv zeigen, sind auf weitere Therapiemöglichkeiten angewiesen. Für diese Patienten muss individuell abgewogen werden, welche Therapieoptionen noch zur Verfügung stehen, um die bestmögliche Chance auf ein optimales Ansprechen zu haben. Dementsprechend umfasst die Zielpopulation alle Patienten mit progredientem oder rezidivierendem aktivem Krankheitsverlauf und vorheriger CIDP-Behandlung mit Immunglobulinen oder Kortikosteroiden. Diese Patienten haben einen besonders hohen therapeutischen Bedarf für eine wirksame und sichere Behandlungsalternative. Denn solange die CIDP	

Stellungnehmer: argenx Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
unzureichend behandelt bleibt, sind die Patienten der Gefahr irreversibler Langzeitschäden ihrer peripheren Nerven ausgesetzt. Mit Efgartigimod steht diesen Patienten erstmals seit 30 Jahren eine neue Therapieoption zur Verfügung, die zugleich die erste zielgerichtete CIDP-Therapie darstellt. Die Relevanz von Efgartigimod wurde auch durch den Verleih der Orphan Drug Designation (ODD) unterstrichen. Das Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) betonte in diesem Zuge den klinisch relevanten Vorteil von Efgartigimod, bei Patienten mit progressiver oder nicht gut kontrollierter CIDP nach vorheriger Behandlung mit intravenösen Immunglobulinen. Als Datenbasis für die Zulassung sowie die Bewertung des Zusatznutzens wurde die folgende Studie vorgelegt: ARGX-113-1802 (nachfolgend mit der Kurzbezeichnung ADHERE genannt): Die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens erfolgt auf Grundlage der 48-wöchigen randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelt-verblindeten Stage B der ADHERE-Studie. Das innovative zweiphasige Design der ADHERE-Studie stellt den Patienten in den Mittelpunkt und gewährleistet die Einhaltung der ethischen Grundsätze. Die erste Phase (Stage A) vermeidet eine lange, ethisch nicht vertretbare Therapiepause. In der darauffolgenden zweiten Phase (Stage B) wird die therapeutische Wirksamkeit sowie die Sicherheit von Efgartigimod im Vergleich zum Kontrollarm systematisch untersucht. Die ADHERE-Studie belegt den medizinischen Zusatznutzen von Efgartigimod für CIDP Patienten. Sowohl in Stage A als auch Stage B	

Stellungnehmer: argenx Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
konnte ein Ansprechen über die relevanten Endpunkte nachgewiesen werden. In der einarmigen bis zu 12-Wochen andauernden Phase (Stage A) der Studie sprachen 68 % der Zielpopulation mit einer medianen Zeit bis zum ersten Ansprechen von 4,43 Wochen auf Efgartigimod an. Die Patienten erlebten deutliche Verbesserungen ihrer motorischen Funktion und der Muskelkraft unter der Efgartigimod-Behandlung. Darüber hinaus berichteten die Patienten von spürbaren Verbesserungen in ihrem Alltag, da sie grundlegende Aktivitäten wie Zähneputzen, den Toilettengang oder den Verzehr von Mahlzeiten wieder selbstständiger bewältigen konnten. Zudem wurden positive Effekte auf Fatigue, Schmerzen sowie psychologische Symptome wie Depression und Angst festgestellt. Insgesamt berichteten 70 % der Patienten über eine Verbesserung ihres Gesamtzustands. In der kontrollierten Phase (Stage B) zeigte Efgartigimod eine signifikante Verlangsamung des Fortschreitens der CIDP, insbesondere in Bezug auf funktionelle Beeinträchtigung der Gliedmaßen und die motorische Kraft verschiedener Muskelgruppen. Ein ähnlich positiver Effekt zeigte sich bezüglich der Aktivitäten und der sozialen Partizipation der Patienten im Alltag, die unter Efgartigimod signifikant länger erhalten werden konnten. Es wurden somit Therapieziele gemäß der europäischen Leitlinie umgesetzt. Ergänzend dazu konnte die psychische Gesundheit der Patienten länger erhalten bleiben. Die Übertrittsrate von 99 % der berechtigten Patienten in die Open-Label-Extensionsstudie (OLE) ADHERE+ (ARGX-113-1902) verdeutlicht die hohe Zufriedenheit der Patienten mit Efgartigimod. Die positiven Effekte auf die Gesundheit der Patienten blieben auch langfristig erhalten, wie die OLE belegt.	

Stellungnehmer: argenx Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Patienten, die sich im Placebo-Arm der Stage B verschlechterten, konnten durch die Wiederaufnahme der Behandlung mit Efgartigimod innerhalb von vier Wochen wieder stabilisiert werden und erzielten innerhalb von 12 Wochen die gleichen Verbesserungen wie kontinuierlich behandelte Patienten. Das bereits etablierte, günstige Sicherheitsprofil von Efgartigimod konnte im neuen klinischen Kontext der ADHERE-Studie bestätigt werden. Für das Auftreten Unerwünschter Ereignisse (UE) zeigte sich in den Time-to-event-Analysen in der Gesamtrate, hinsichtlich der verschiedenen Schweregrade, den UESI und bei den Therapieabbrüchen keine Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen. Insgesamt konnte durch eine Behandlung mit Efgartigimod bereits innerhalb weniger Wochen eine deutliche Reduktion der Symptomlast erzielt werden, die über den für die Indikation besonders langen Studienzeitraum von bis zu 60 Wochen erhalten werden konnte. Gleichzeitig zeigte Efgartigimod eine gute Verträglichkeit und zeitsparende subkutane Anwendung, die mit einem entsprechenden Training selbständig und flexibel zu Hause stattfinden kann. Darüber hinaus wurden die Daten der ADHERE-Studie für einen indirekten Vergleich mittels Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC) gegen Immunglobuline genutzt und erst kürzlich veröffentlicht [1]. Die Ergebnisse dieses indirekten Vergleichs (ITC) unterstreichen zusätzlich die Vorteile von Efgartigimod im Vergleich zu SCIg-Produkten. So zeigte Efgartigimod signifikant bessere Ergebnisse in der	

Stellungnehmer: argenx Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Verbesserung des aINCAT-Scores und der I-RODS-Werte sowie eine Verbesserung der Griffstärke. Efgartigimod adressiert den hohen therapeutischen Bedarf der Patientengruppe, die trotz Behandlung weiterhin eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen. Durch seinen spezifischen Wirkmechanismus, der gezielt pathogene Immunglobuline G reduziert, bietet Efgartigimod eine innovative, gut verträgliche Behandlungsoption, die sich durch eine einfache und flexibel anpassbare Selbstverabreichung zu Hause auszeichnet [1-3]. Insgesamt ergibt sich aus der Datenlage, der Schwere und Seltenheit der Erkrankung sowie dem hohen therapeutischen Bedarf und unter Berücksichtigung der Aussagesicherheit der dargelegten Daten ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für den Einsatz von Efgartigimod bei erwachsenen Patienten mit progredienter oder rezidivierender aktiver CIDP nach vorheriger Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: argenx Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Nutzen bewert ung S. I.12, Z. 9 – 1 5	Bezüglich der am 03. November 2025 veröffentlichten Nutzenbewertung möchte sich die argenx Germany GmbH (nachfolgend "argenx" genannt) zu folgenden Punkten äußern: 1. Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) lautet: individualisierte Therapie in Abhängigkeit der Vorthherapie. 2. Die Zielpopulation enthält keine therapienaiven Patienten. 1. Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) lautet: individualisierte Therapie in Abhängigkeit der Vorthherapie. <i>„Die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA sieht bei erwachsenen Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm, die nach Behandlung mit Immunglobulinen oder Kortikosteroiden einen aktiven Krankheitsverlauf aufweisen, einen Wechsel auf die jeweils andere zur Verfügung stehende Therapieoption vor, sofern angezeigt. Eine Therapieoptimierung, sofern diese Option besteht, ist ebenfalls von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA</i>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Der vorliegende Evidenzkörper umfasst einen systematischen Review und die Leitlinie „European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force-Second revision“. Auf Basis der Evidenz ist festzustellen, dass zur Behandlung der CIDP Immunglobuline und Kortikosteroide die empfohlenen Therapieoptionen darstellen. Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst Patientinnen und Patienten mit CIDP, die eine aktive Erkrankung nach Behandlung mit

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 1.5 Z. 16 (Tabelle 2)– Z. 19	<i>umfasst. Die Plasmapherese kann im Einzelfall als Akuttherapie und bei Versagen von Immunglobulinen und Kortikosteroiden angewendet werden.“</i> <i>„Zweckmäßige Vergleichstherapie: Immunglobuline oder Kortikosteroide“</i> <i>„Der pU weicht von der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ab und benennt eine individualisierte Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie.“</i> Anmerkung: Die Bestimmung einer zVT aus Kortikosteroiden ODER Immunglobulinen hebt beide auf ein gleiches Niveau und bildet die Behandlungsrealität nicht korrekt ab. Es bestehen deutliche Unterschiede in der klinischen Anwendung (kurzfristig vs. langfristig), der Limitierung durch Nebenwirkungen, sowie der Evidenzqualität aus klinischen Studien. Dies belegt auch, dass nur ein kleiner Anteil der CIDP-Patienten einzig mit Kortikosteroiden behandelt wird, wohingegen die große Mehrheit der Patienten eine Dauertherapie mit Immunglobulinen bekommt.	Immunglobulinen oder Kortikosteroiden aufweisen. Bei unzureichendem Ansprechen auf eine der beiden genannten Behandlungsoptionen wird gemäß der vorliegenden Evidenz ein Wechsel auf die jeweils andere zur Verfügung stehende Therapieoption empfohlen. Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie, sofern noch die Option einer Therapieoptimierung besteht, entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Plasmapherese wird nicht als regelhafte zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen, jedoch kann diese im Einzelfall als Akuttherapie und bei Versagen von Immunglobulinen und Kortikosteroiden für Patientinnen und Patienten mit CIDP eine Therapieoption darstellen. Auf Basis der vorliegenden Evidenz bestimmt der G-BA Immunglobuline und Kortikosteroide als zweckmäßige Vergleichstherapie für Efgartigimod alfa zur Behandlung von Erwachsenen mit progredienter oder rezidivierender aktiver chronisch-entzündlicher demyelinisierender Polyneuropathie (CIDP) nach vorheriger Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen. Patientinnen und Patienten, die nach einer Behandlung mit Immunglobulinen oder Kortikosteroiden einen

Stellungnehmer: argenx Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Auch die Plasmapherese stellt eine Therapieoption für die Behandlung der CIDP dar, die in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen werden muss, da sie ebenso von der EAN und der PNS empfohlen wird [4]. Sie wird vor allem bei akuten oder schweren Verläufen eingesetzt, wenn andere Therapien wie Kortikosteroide oder Immunglobuline nicht ausreichend wirken oder nicht vertragen werden. Die CIDP ist durch einen heterogenen Krankheitsverlauf gekennzeichnet, der eine flexible und dem Patienten entsprechende Anpassung der Behandlungsstrategie erfordert. Die Behandlung erfolgt in der Regel zunächst mit einer Induktionstherapie, gefolgt von einer Erhaltungstherapie bei objektivem Ansprechen. Zur Induktionstherapie werden Kortikosteroide (oral oder gepulst), intravenöse Immunglobuline (IVIg) oder eine Plasmapherese eingesetzt. Patienten, die IVIg erhalten haben, können diese Therapie in der Erhaltungstherapie fortsetzen oder auf subkutane Immunglobuline (SCIg) umgestellt werden [4]. Kortikosteroide und Plasmapherese spielen in der Therapie der CIDP nur eine untergeordnete Rolle, da sie aufgrund erheblicher	aktiven Krankheitsverlauf aufweisen, sollen einen Wechsel auf die jeweils andere zur Verfügung stehende Therapieoption erhalten, sofern angezeigt. Die jeweilige Zulassung ist zu berücksichtigen. Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Diese alternativen Therapieoptionen sind für die Vergleichstherapie gleichermaßen zweckmäßig. Der Zusatznutzen kann gegenüber einer der genannten alternativen Therapieoptionen nachgewiesen werden.

Stellungnehmer: argenx Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Nebenwirkungen bzw. der komplexen Anwendung nicht für die Langzeittherapie geeignet sind. Damit gelten Immunglobuline als bevorzugte Option für die Langzeittherapie. Die Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit von Kortikosteroiden in der Behandlung von CIDP basiert auf einer einzigen klinischen Studie mit 28 Patienten und ist von eingeschränkter Qualität [4]. Unter dem Einsatz von Kortikosteroiden können die Nebenwirkungen, wie beispielsweise Osteoporose, Diabetes, Magengeschwüre, Katarakte und das Cushing-Syndrom, so gravierend sein, dass sie den Nutzen der Behandlung übersteigen. Aus diesem Grund werden Kortikosteroide meist nur als kurzfristige Überbrückungstherapie herangezogen bis eine langfristig sichere Therapieoption etabliert werden kann [5]. Zudem gibt es Anhaltspunkte dafür, dass Patienten mit einer motorischen Variante der CIDP nicht auf Kortikosteroide ansprechen. Daher empfehlen sowohl die European Academy of Neurology (EAN) und die Peripheral Nerve Society (PNS), als auch die Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), Immunglobuline zu bevorzugen, um die Therapie individuell an die Krankheitsausprägung anzupassen [4; 6]. Insgesamt wird der Einsatz von Kortikosteroiden als alleinige Therapie zur Behandlung der CIDP	

Stellungnehmer: argenx Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	weitgehend vermieden und betrifft nur etwa 5 % der Patienten in Deutschland [5]. Immunglobuline bieten ein günstigeres Sicherheitsprofil im Vergleich zu Kortikosteroiden und werden bevorzugt bei der überwiegenden Mehrheit der CIDP-Patienten in Deutschland zur Langzeittherapie eingesetzt [6]. Allerdings zeigt ein Teil der Patienten auch nach Behandlung mit Immunglobulinen alltagseinschränkende Symptome. Die Zusammensetzung der Chargen kann aufgrund der Herstellung aus menschlichem Plasma variieren, und die Möglichkeit der Übertragung von Erregern kann nicht vollständig ausgeschlossen werden – wie bereits der AIDS-Ausbruch in den 1980er Jahren im Zusammenhang mit Blutprodukten verdeutlichte [7]. Zudem sind Immunglobuline von Plasmaspenden abhängig, was in der Vergangenheit zu Versorgungsengpässen geführt hat. Darüber hinaus sprechen nicht alle Patienten auf diese Therapie an, was ihre Anwendung limitiert. Die Plasmapherese stellt eine Therapieoption dar, die von der EAN und der PNS empfohlen wird [4]. Die Tatsache, dass tatsächlich auch akute und schwere Verläufe bei der CIDP auftreten, macht die Plasmapherese zu einem wesentlichen Bestandteil im Behandlungskontext. Allerdings ist die Plasmapherese ein invasives	

Stellungnehmer: argenx Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	und zeitaufwändiges Verfahren, das mehrere Stunden, sowie Fahrzeiten zu spezialisierten Zentren erfordert. Zu den Nebenwirkungen gehören Blutungen, Infektionen und Verletzungen durch das Einführen großer Katheter. Die Plasmapherese ist für die Langzeittherapie in den meisten Fällen nicht geeignet, für ein ausgewähltes Patientenkollektiv ist die Plasmapherese jedoch unverzichtbar und damit eine relevante Therapieoption für die Behandlung der CIDP [4]. Hier betont die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), dass „patientenindividuelle Gesichtspunkte“ für die Behandlungsentscheidung relevant sein können. So würde in Einzelfällen wie bei einer schweren Krankheitsphase oder bei einem guten Ansprechen auf die Plasmapherese auch geprüft werden, ob eine Erhaltungstherapie mit weiteren Plasmapheresen wirksam und verträglich wäre [6]. Zusammenfassend zeigt sich, dass die Limitationen der bestehenden Therapieoptionen sowie die Heterogenität der Erkrankung eine individualisierte Therapie erfordern. Kortikosteroide sind aufgrund ihrer erheblichen Nebenwirkungen nicht für die Langzeitanwendung geeignet. Immunglobuline, die meist als bevorzugte Langzeittherapie eingesetzt werden, bieten ein günstigeres Sicherheitsprofil, sind jedoch von Plasmaspenden abhängig und	

Stellungnehmer: argenx Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	nicht bei allen Patienten wirksam. Die Plasmapherese ist aufgrund ihres invasiven Charakters und der hohen Belastung für die Patienten keine praktikable Langzeittherapie. Die Leitlinien benennen keine klare Behandlungsfolge oder ein einheitliches Schema. Nur die Auswahl aus allen verfügbaren Optionen berücksichtigt die individuellen Bedürfnisse der Patienten und ermöglicht eine nachhaltige Behandlung, die auf die spezifischen Krankheitsverläufe abgestimmt ist. In Anbetracht des dargelegten Versorgungskontextes der erwachsenen Patienten mit progredienter oder rezidivierender aktiver CIDP nach vorheriger Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen muss die zVT eine „individualisierte Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie“ sein, die alle verfügbaren Behandlungsoptionen beinhaltet, diese aber nicht gleichwertig macht. Vorgeschlagene Änderung: argenx fordert die Festlegung der „individualisierten Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie“ als zVT, da diese die spezifischen	

Stellungnehmer: argenx Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Bedürfnisse der Patienten, sowie die bisherigen Therapien und deren Nebenwirkungen am besten berücksichtigt und adäquat die Versorgungsrealität widerspiegelt.	
IQWiG Nutzen bewertung S. I.16, Z. 11 – 18	2. Die Zielpopulation enthält keine therapienaiven Patienten. <i>„Der pU zieht für die Nutzenbewertung die placebokontrollierte Stage B der Studie ADHERE heran und bildet nach seiner Aussage eine für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation, die das Anwendungsgebiet gemäß der Fachinformation abbildet. In dieser Teilpopulation wurden laut pU therapienaive Patientinnen und Patienten ausgeschlossen. Diejenigen Patientinnen und Patienten, die innerhalb der letzten 6 Monate vor Studieneinschluss keine Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen erhalten haben und gemäß Studienplanung als therapienaiv galten, wurden bei der Bildung der Teilpopulation berücksichtigt.“</i>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Für die Nutzenbewertung zieht der pharmazeutische Unternehmer eine Teilpopulation der kontrollierten Phase (Stage B) heran. Therapienaive Patientinnen und Patienten sowie Patientinnen und Patienten, die innerhalb der letzten 6 Monate vor Studieneinschluss keine Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen erhalten haben, wurden von dieser Teilpopulation ausgeschlossen. Patientinnen und Patienten, die vor mehr als 6 Monaten vor Studieneinschluss mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen behandelt wurden, werden vom G-BA als vom Anwendungsgebiet umfasst gesehen und hätten daher in die Teilpopulation eingeschlossen werden müssen. Ebenfalls ausgeschlossen wurden Patientinnen und Patienten, die nach einer Behandlung als geheilt

Stellungnehmer: argenx Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Der zuvor zitierte Absatz des IQWiG enthält entgegen den Beschreibungen durch argenx sowie auch entgegen den Tatsachen die Aussage, es seien Patienten in der Zielpopulation berücksichtigt worden, die in den letzten 6 Monaten therapie-naiv waren. Dies soll wie folgt richtiggestellt werden: Patienten die gemäß Studiendokumenten als therapie-naiv bezeichnet werden, also diejenigen ohne vorherige Behandlung und Patienten, die innerhalb der letzten 6 Monaten vor dem Screening weder mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen behandelt wurden, wurden aus der für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation ausgeschlossen, um dem Anwendungsgebiet zu entsprechen. Vorgeschlagene Änderung: Der pU zieht für die Nutzenbewertung die placebokontrollierte Stage B der Studie ADHERE heran und bildet eine für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation, die das Anwendungsgebiet gemäß der Fachinformation abbildet. In dieser Teilpopulation wurden die gemäß Studienplanung therapie-naiven Patientinnen und Patienten ausgeschlossen.	galten, sich in Remission befanden oder die unter Behandlung in einem stabilen Gesundheitszustand waren.

Literaturverzeichnis

1. Celico, L. A., A.; De Francesco, M.; Iannazzo, S.; Arvin-Berod, C.; Skripuletz, T. 2025. Indirect Treatment Comparison of Efgartigimod vs Immunoglobulins in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP).
2. argenx BV 2025. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) - Vyvgart 1 000 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze - Stand der Information: Juni 2025.
3. argenx BV 2025. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) - Vyvgart 1 000 mg Injektionslösung - Stand der Information: Juni 2025.
4. Van den Bergh, P. Y. K., van Doorn, P. A., Hadden, R. D. M., Avau, B., Vankrunkelsven, P., Allen, J. A., Attarian, S., Blomkwist-Markens, P. H., Cornblath, D. R., Eftimov, F., Goedee, H. S., Harbo, T., Kuwabara, S., Lewis, R. A., Lunn, M. P., Nobile-Orazio, E., Querol, L., Rajabally, Y. A., Sommer, C. & Topaloglu, H. A. 2021. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force-Second revision. *Journal of the peripheral nervous system : JPNS*, 26, 242–68.
5. Prof. Dr. med. Claudia Sommer 2025. Expertenstatement.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2024. Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie - und - Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V - und - Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V - Vorgang: 2023-B-367 Efgartigimod - Stand: Februar 2024.
7. arznei-telegramm 1993. Sicherheit von Blutderivaten - Dokumentation in chronologischer Reihenfolge.

5.2 Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Datum	10. November 2025
Stellungnahme zu	Efgartigimod alfa, Vyvgart
Stellungnahme von	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die vorliegende Stellungnahme bezieht sich auf die methodische Bewertung der krankheitsspezifischen Endpunkte in der Nutzenbewertung von Efgartigimod alfa bei CIDP (Vorgangsnummer: 2025-08-01-D-1234, Projekt: A25-95).	Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Das IQWiG hat aufgrund der Einschätzung zum Studiendesign und zur zweckmäßigen Vergleichstherapie keine Bewertung der verwendeten Endpunkte vorgenommen. Instrumente wie der INCAT (Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment) Score und die I-RODS (Inflammatory Rasch-built Overall Disability Scale) wurden speziell für entzündliche Neuropathien entwickelt und validiert. Diese Skalen erfassen die für Patienten bedeutsamen Einschränkungen: • INCAT: Bewertet die Arm- und Beinfunktion und bildet damit direkt die Fähigkeit zur Selbstversorgung und Mobilität ab • I-RODS: Erfasst differenziert alltägliche Aktivitäten wie Treppensteigen, Gegenstände greifen oder persönliche Hygiene Die Instrumente messen direkt die Auswirkungen auf: • Selbstständigkeit im Alltag • Mobilität	Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Efgartigimod alfa. Das Arzneimittel Vyvgart wurde als Orphan Drug zugelassen. Das vorliegend bewertete Anwendungsgebiet lautet „Vyvgart wird als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit progredienter oder rezidivierender aktiver chronisch-entzündlicher demyelinisierender Polyneuropathie (CIDP) nach vorheriger Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen angewendet.“ Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden vom G-BA Immunglobuline oder Kortikosteroide bestimmt. Für die Nutzenbewertung von Efgartigimod alfa legt der pharmazeutische Unternehmer Daten einer Teilpopulation der Phase-II-Studie ADHERE vor. Bei der mehrphasigen Studie wurden in der ersten, offenen, einarmigen Phase (Stage A) alle Patientinnen und Patienten mit Efgartigimod alfa behandelt. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ermöglicht die einarmige Phase keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und ist daher nicht für die Bewertung eines Zusatznutzens von Efgartigimod alfa geeignet.

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	• Teilhabe am sozialen Leben • Abhängigkeit von Hilfsmitteln Diese Aspekte sind für Patienten mit CIDP von höchster Relevanz und sollten bei der Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt werden. Vorgeschlagene Änderung: Wir regen an, dass die verwendeten Endpunkte wie INCAT und I-RODS dennoch einer methodischen Bewertung unterzogen werden sollten – unabhängig von der Gesamtbewertung der Studie. Dies würde Klarheit für zukünftige Studien in diesem Indikationsgebiet schaffen, die Rechtssicherheit für zukünftige AMNOG-Verfahren gewährleisten und die Planungssicherheit für Entwicklungsprogramme erhöhen. Der G-BA sollte eine Position zur Patientenrelevanz dieser CIDP-spezifischen Endpunkte entwickeln, idealerweise unter Einbeziehung klinischer Experten und Patientenvertreter.	In der anschließenden, doppelblinden randomisierten und kontrollierten Phase (Stage B) erhielten die Patientinnen und Patienten Efgartigimod alfa oder Placebo. Ein Vergleich gegenüber Placebo entspricht nicht der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Folglich ist die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie ADHERE nicht umgesetzt. Ein Zusatznutzen von Efgartigimod alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit progredienter oder rezidivierender aktiver CIDP nach vorheriger Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen ist damit nicht belegt.

Literaturverzeichnis

5.3 Stellungnahme Johnson & Johnson

Datum	12.11.2025
Stellungnahme zu	Efgartigimod alfa (Vyvgart®)
Stellungnahme von	Johnson & Johnson

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Johnson & Johnson nimmt im Folgenden Stellung zu der Nutzenbewertung des Instituts für Wirtschaftlichkeit und Qualität im Gesundheitswesen (IQWiG) vom 3. November 2025 zum Wirkstoff Efgartigimod alfa, indiziert bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit progredienter oder rezidivierender aktiver chronisch-entzündlicher demyelinisierender Polyneuropathie (CIDP) nach vorheriger Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen. (Vorgangsnummer: D-1234). Johnson & Johnson erforscht im gegenständlichen Therapiegebiet den Wirkstoff Nipocalimab und nimmt in diesem Kontext die Möglichkeit einer Stellungnahme zur Nutzenbewertung wahr. Nipocalimab wird derzeit als neue Therapieoption für verschiedene Autoimmunerkrankungen evaluiert, darunter auch in der Indikation CIDP. Nipocalimab ist ein vollständig humaner monoklonaler Antikörper, der mit hoher Affinität die Bindungsstelle von Immunglobulin G (IgG) an dem neonatalen Fc-Rezeptor (FcRn) besetzt und dadurch die Bindung von IgG stört.	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.6	Zitat Nutzenbewertung: <i>„Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies weicht von den Einschlusskriterien des pU ab, der lediglich RCTs mit einer Mindestdauer von 48 Wochen berücksichtigt.“</i> Anmerkung: Im vorliegenden Anwendungsgebiet können auch Studien mit einer Mindestdauer von unter 48 Wochen potenziell für die Nutzenbewertung von Relevanz sein.	Für die Nutzenbewertung von Efgartigimod alfa legt der pharmazeutische Unternehmer Daten einer Teilpopulation der Phase-II-Studie ADHERE vor. Bei der mehrphasigen Studie wurden in der ersten, offenen, einarmigen Phase (Stage A) alle Patientinnen und Patienten mit Efgartigimod alfa behandelt. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ermöglicht die einarmige Phase keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und ist daher nicht für die Bewertung eines Zusatznutzens von Efgartigimod alfa geeignet. In der anschließenden, doppelblinden randomisierten und kontrollierten Phase (Stage B) erhielten die Patientinnen und Patienten Efgartigimod alfa oder Placebo. Ein Vergleich gegenüber Placebo entspricht nicht der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Folglich ist die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie ADHERE nicht umgesetzt. Ein Zusatznutzen von Efgartigimod alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit progredienter oder rezidivierender aktiver CIDP nach vorheriger Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen ist damit nicht belegt.

5.4 Stellungnahme des Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie e.V. - BPI

Datum	18.11.2025
Stellungnahme zu	Efgartigimod alfa / Vyvgart
Stellungnahme von	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Einordnung in den Therapiekontext</u> Die chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP) ist eine seltene Autoimmunerkrankung, bei der die schützenden Myelinschichten der peripheren Nerven angegriffen werden. Die Folge sind gestörte Nervenimpulse, die sich in Muskelschwäche und Sensibilitätsstörungen äußern und die Lebensqualität sowie soziale Teilhabe erheblich einschränken. Bis zur Einführung von Efgartigimod alfa standen nur wenige Behandlungsoptionen wie Immunglobuline, Kortikosteroide oder Plasmapherese zur Verfügung. Diese Ansätze sind jedoch mit Einschränkungen verbunden, sodass eine individuell angepasste Therapie erforderlich ist, die die Krankengeschichte und die Bedürfnisse der Patienten berücksichtigt. Besonders Menschen mit fortschreitendem oder wiederkehrendem Verlauf und unzureichendem Ansprechen auf bestehende Therapien benötigen neue Lösungen. Sie sind einem hohen Risiko bleibender Nervenschäden ausgesetzt und haben einen dringenden Bedarf an wirksamen und sicheren Alternativen. Mit Efgartigimod alfa steht erstmals seit drei Jahrzehnten eine neuartige, gezielt wirkende Therapie zur Verfügung, die direkt an den Krankheitsmechanismen der CIDP ansetzt.	Die einleitenden Ausführungen zum Kenntnis genommen.

<u>Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT)</u> Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) definiert als zVT für CIDP die Anwendung von Immunglobulinen oder Kortikosteroiden. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) weicht von dieser Festlegung ab und benennt stattdessen eine „individualisierte Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie“ als zVT. Diese Ableitung berücksichtigt die Vorgabe der Verfahrensordnung des G-BA und spiegelt die tatsächliche Versorgungssituation wider. CIDP verläuft sehr unterschiedlich und erfordert eine flexibel auf den Patienten abgestimmte Behandlung. Typischerweise beginnt die Therapie mit einer Induktion durch Kortikosteroide, intravenöse Immunglobuline (IVIg) oder Plasmapherese. Bei Ansprechen folgt eine Erhaltungstherapie. Nach IVIg kann eine Fortführung oder Umstellung auf subkutane Immunglobuline (SCIg) erfolgen. Die Wahl der Therapie hängt davon ab, welche Therapien bereits zum Einsatz gekommen sind, wie sich der Verlauf der Erkrankung beim Patienten gestaltet und wie der Patient auf die eingesetzte Therapie reagiert. Weder Kortikosteroide noch Immunglobuline oder Plasmapherese sind als ausschließliche zVT geeignet, da das Ansprechen individuell variiert. So werden Kortikosteroide und Plasmapherese aufgrund der Nebenwirkungssituation bzw. der Belastung für die betroffenen Patienten meist nur für einen kürzeren Zeitraum eingesetzt, während Immunglobuline für die langfristige Therapie bevorzugt werden. In Deutschland wird nur ein sehr begrenzter Anteil der Patienten ausschließlich mit Kortikosteroiden behandelt. Diese Aspekte unterstreichen die Notwendigkeit einer individuell angepassten Therapie, wie sie vom pU im Dossier als zVT hervorgehoben wird.	Der allgemein anerkannte Stand durch eine systematische systematischen Übersichtsarbeit vorliegenden Indikation abgeleitet. Synopse der Evidenz zur Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. Zu Fragen der Vergleichstherapie, zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, Fachgesellschaften und die Ärzteschaft (ÄkdÄ) schriftlich beauftragt. Der vorliegende Evidenzkörper und die Leitlinie „European Academy of Neurology guideline on diagnosis and treatment of demyelinating polyradiculoneuropathy. Second revision“. Auf Basis der Behandlung der CIDP Immunglobuline empfohlenen Therapieoptionen. Das vorliegende Anwendungsgeleit mit CIDP, die eine aktive Immunglobulinen oder Kortikosteroide Ansprechen auf eine der beiden Therapien gemäß der vorliegenden Evidenz zur Verfügung stehende Therapieoptionen. Die unveränderte Fortführung der noch die Option einer Therapieoption zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Plasmapherese wird in der Vergleichstherapie angesehen, Akuttherapie und bei Verschlechterung Kortikosteroiden für Patientinnen Therapieoption darstellen. Auf Basis der vorliegenden Evidenz und Kortikosteroide als zVT Efgartigimod alfa zur Behandlung oder rezidivierender aktiver chronischer Polyneuropathie (CIDP) nach Kortikosteroiden oder Immunglobulinen die nach einer Behandlung mit Kortikosteroiden einen aktiven Krankheitsverlauf zeigen jeweils andere zur Verfügung stehen angezeigt. Die jeweilige Zulassung.
<u>Überprüfung des Orphan-Status bestätigt „klinisch relevanten Vorteil“ und damit Zusatznutzen</u>	Der Wirkstoff Efgartigimod alfa ist erstmals in der Großen Deutlich gelistet.

Im Kontext der Indikationserweiterung wurde seitens des Ausschusses für Arzneimittel für Seltene Leiden (COMP) der Europäischen Arzneimittelagentur EMA eine Überprüfung des Status als Orphan Drug durchgeführt. Der COMP kommt dabei auf Seite 20 seines Reports¹ zu dem Ergebnis, dass Efgartigimod alfa Wirksamkeit bei Patienten gezeigt habe, deren Erkrankung fortschreitend war oder trotz vorheriger Behandlung mit intravenös verabreichten Immunglobulinen nicht ausreichend kontrolliert werden konnte. Der Ausschuss bewertete dies als einen klinisch relevanten Vorteil. Dieser ergibt sich gemäß den Ausführungen auf Seite 4 insbesondere dadurch, dass der Hersteller Daten vorgelegt habe, die eine Verringerung der Entzündung und eine Verbesserung der Muskelkraft bei Patienten mit instabiler chronisch inflammatorischer demyelinisierender Polyneuropathie zeigen, die trotz vorheriger Behandlung mit zugelassenen Arzneimitteln funktionelle Einschränkungen aufwiesen.	Vyvgart ist als Arzneimittel zur E... der Verordnung (EG) Nr. 141/200... Rates vom 16. Dezember 1999 z... Bereits innerhalb des zuvor z... Myasthenia gravis überstieg de... gesetzlichen Krankenversiche... einschließlich Umsatzsteuer ein... für Efgartigimod alfa Nachweise... übermitteln sind und darin... zweckmäßigen Vergleichstherap... Für die Nutzenbewertung... pharmazeutische Unternehmer... Studie ADHERE vor. Bei der mehrphasigen Studie wu... Phase (Stage A) alle Patientinne... behandelt. Aufgrund des einar... einarmige Phase keinen... Vergleichstherapie und ist da... Zusatznutzens von Efgartigimod... In der anschließenden, doppelbl... Phase (Stage B) erhielten die Pa... alfa oder Placebo. Ein Vergleich... festgelegten zweckmäßigen... zweckmäßige Vergleichstherapie... Ein Zusatznutzen von Efgartigim... Vergleichstherapie bei Erwa... rezidivierender aktiver CIDP... Kortikosteroiden oder Immunglo...
---	--

¹ Orphan Maintenance Report, Vyvgart, EMA/OD/0000222245, verfügbar unter:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report-post/vyvgart-orphan-maintenance-assessment-report-post-authorisation_en.pdf; letzter Zugriff 14.11.2025

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.5 Stellungnahme CSL Behring GmbH

Datum	21.11.2025
Stellungnahme zu	Efgartigimod alfa (Vyvgart®)
Stellungnahme von	CSL Behring

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: CSL Behring

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zweckmäßige Vergleichstherapie CSL Behring vertreibt Privigen® als intravenös anzuwendendes Immunglobulin (IVIG) und Hizentra® als subkutan anzuwendendes Immunglobulin (SCIG), welche Teil der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) „Immunglobuline oder Kortikosteroide“ sind. In Modul 3 des Nutzendossiers führt der pharmazeutische Hersteller aus, dass zum aktuellen Zeitpunkt (Juni 2025) ausschließlich intravenöse sowie subkutane Immunglobuline zugelassen sind. Weiterhin führt er aus, dass das Anwendungsgebiet Chronisch-entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie (Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy, CIDP) nicht in den Fachinformationen der Kortikosteroide benannt wird und der Europäischen Arzneimittel-Agentur zufolge Immunglobuline die einzige in Europa zugelassene Therapie zur Behandlung der CIDP sind. CSL führt hierzu aus: Es ist korrekt, dass zum genannten Zeitpunkt (Juni 2025) Immunglobuline die einzige zugelassene Therapieoption für die CIDP darstellten, da eine Zulassung für die Kortikosteroide bei CIDP nicht vorlag. Die Leitlinie der European Academy of Neurology und der Peripheral Nerve Society (EAN/PNS) aus dem Jahr 2021 empfiehlt als Erstlinientherapie für die CIDP die Behandlung mit Immunglobulinen (IVIG oder SCIG) oder Kortikosteroiden. Eine Plasmapherese wird vor	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt. Der vorliegende Evidenzkörper umfasst einen systematischen Review und die Leitlinie „European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force-Second revision“. Auf Basis der Evidenz ist festzustellen, dass zur Behandlung der CIDP Immunglobuline und Kortikosteroide die empfohlenen Therapieoptionen darstellen. Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst Patientinnen und Patienten mit CIDP, die eine aktive Erkrankung nach Behandlung mit Immunglobulinen oder Kortikosteroiden aufweisen. Bei unzureichendem Ansprechen auf eine der beiden genannten Behandlungsoptionen wird

Stellungnehmer: CSL Behring

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
allen bei einem unzureichenden Ansprechen auf eine Immunglobulintherapie oder eine Behandlung mit Kortikosteroiden empfohlen (1). Die EAN/PNS-Leitlinie weist zudem darauf hin, dass Kortikoide erhebliche Nebenwirkungen verursachen können (1). Zu den möglichen Nebenwirkungen zählen unter anderem Immunsuppression, Osteoporose, Hypertonie und Typ-2-Diabetes mellitus (2). Diese Aspekte sind bei der Behandlung von CIDP, einer Erkrankung, die häufiger bei älteren Patientinnen und Patienten (Durchschnittsalter 48 bis 58 Jahre) auftritt, besonders zu berücksichtigen (2). Eine Langzeitanwendung mit Kortikosteroiden ist deshalb in vielen Fällen nicht möglich. CSL Behring betrachtet daher die Immunglobuline als einzige geeignete zVT in der Indikation CIDP.	gemäß der vorliegenden Evidenz ein Wechsel auf die jeweils andere zur Verfügung stehende Therapieoption empfohlen. Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie, sofern noch die Option einer Therapieoptimierung besteht, entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Plasmapherese wird nicht als regelhafte zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen, jedoch kann diese im Einzelfall als Akuttherapie und bei Versagen von Immunglobulinen und Kortikosteroiden für Patientinnen und Patienten mit CIDP eine Therapieoption darstellen. Auf Basis der vorliegenden Evidenz bestimmt der G-BA Immunglobuline und Kortikosteroide als zweckmäßige Vergleichstherapie für Efgartigimod alfa zur Behandlung von Erwachsenen mit progredienter oder rezidivierender aktiver chronisch-entzündlicher demyelinisierender Polyneuropathie (CIDP) nach vorheriger Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen. Patientinnen und Patienten, die nach einer Behandlung mit Immunglobulinen oder Kortikosteroiden einen aktiven Krankheitsverlauf aufweisen, sollen einen Wechsel auf die jeweils andere zur Verfügung stehende Therapieoption erhalten, sofern angezeigt. Die jeweilige Zulassung ist zu berücksichtigen.
Zweckmäßige Vergleichstherapie Weiterhin führt der pharmazeutische Unternehmer in Modul 3 des Nutzendossiers aus, dass weder Kortikosteroide noch Immunglobuline (noch Plasmapherese als nicht-medikamentöse Therapieoption) als	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie

Stellungnehmer: CSL Behring

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
alleinige zVT geeignet sind, da jede dieser Behandlungsoptionen mit Limitationen einhergeht. Für die Immunglobuline führt der pharmazeutische Hersteller folgende Limitationen auf: • Die Zusammensetzung der Chargen kann aufgrund der Herstellung aus menschlichem Plasma variieren, und die Möglichkeit der Übertragung von Erregern, einschließlich unbekannter Pathogene, kann nicht vollständig ausgeschlossen werden. • Immunglobuline sind von Plasmaspenden abhängig, und ein Mangel an Plasma sowie eine steigende Nachfrage haben in der Vergangenheit zu Versorgungsengpässen geführt. • Nicht alle Patienten sprechen auf die Therapie mit Immunglobulinen an, was die Anwendung limitiert. CSL Behring führt dazu aus: Es ist korrekt, dass die Zusammensetzung aus Chargen von Plasma tausender Spender hergestellt wird. Je größer die Anzahl der Spender, desto größer ist das idiotypische Antikörperrepertoire. Durch diese Vielfalt wird die Wirksamkeit der Immunglobuline bei der Therapie von CIDP gewährleistet (3). Für die Herstellung von Immunglobulinpräparaten werden ausschließlich Plasmen von gesunden Spendern verwendet. Gemäß den behördlichen Auflagen wird jede Plasmaspende geprüft. Dadurch werden nur solche Blut- und Plasmaspenden zu Arzneimitteln aufgearbeitet, die frei von Antikörpern gegen Human-Immunschwäche-Virus (HIV) sowie Hepatitis-C-Virus (HCV) sind und in denen kein Hepatitis-B-Virus-	systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt. Der vorliegende Evidenzkörper umfasst einen systematischen Review und die Leitlinie „European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force-Second revision“. Auf Basis der Evidenz ist festzustellen, dass zur Behandlung der CIDP Immunglobuline und Kortikosteroide die empfohlenen Therapieoptionen darstellen. Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst Patientinnen und Patienten mit CIDP, die eine aktive Erkrankung nach Behandlung mit Immunglobulinen oder Kortikosteroiden aufweisen. Bei unzureichendem Ansprechen auf eine der beiden genannten Behandlungsoptionen wird gemäß der vorliegenden Evidenz ein Wechsel auf die jeweils andere zur Verfügung stehende Therapieoption empfohlen. Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie, sofern noch die Option einer Therapieoptimierung besteht, entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Stellungnehmer: CSL Behring

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Oberflächenantigen (HBsAg) nachzuweisen ist. Darüber hinaus erfolgt eine Testung auf vorhandenes Virengenom mit der PCR-Technik. Dabei wird auf folgende Viren getestet: HIV, HAV, HBV, HCV und Parvovirus B19 (4, 5). Darüber hinaus werden Immunglobulinpräparate im Herstellungsverfahren wiederholten Ethanolfällungen unterzogen, die auch infektiöses Material inaktivieren. Außerdem erfolgt eine Entfernung von eventuell vorhandenen Verunreinigungen durch Adsorption und Filtrationsvorgänge. Zusätzlich werden polyvalente Immunglobuline einer speziellen pH-4-Behandlung und einer Nanofiltration unterworfen (6). Diese Verfahren gewährleisten eine gleichmäßige, antikörperschonende und effektive Virusabreicherung bzw. -inaktivierung. Trotz dieser Maßnahmen ist es korrekt, dass eine Übertragung von Krankheitserregern bei der Verwendung von Arzneimitteln, die aus menschlichem Blut oder Plasma gewonnen werden, nicht vollständig ausgeschlossen werden kann (Fachinformation Privigen® und Hizentra®). Die Herstellung von Immunglobulinen ist abhängig von Plasmaspenden. Es ist korrekt, dass es in der Vergangenheit zu Lieferengpässen bei Immunglobulinen gekommen ist. Durch den langwierigen Produktionsprozess von ca. 7 bis 12 Monaten von der Plasmaspende bis zum Abschluss der Produktion ist eine kurzfristige Steigerung der Produktionskapazität nicht möglich.	Die Plasmapherese wird nicht als regelhafte zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen, jedoch kann diese im Einzelfall als Akuttherapie und bei Versagen von Immunglobulinen und Kortikosteroiden für Patientinnen und Patienten mit CIDP eine Therapieoption darstellen. Auf Basis der vorliegenden Evidenz bestimmt der G-BA Immunglobuline und Kortikosteroide als zweckmäßige Vergleichstherapie für Efgartigimod alfa zur Behandlung von Erwachsenen mit progredienter oder rezidivierender aktiver chronisch-entzündlicher demyelinisierender Polyneuropathie (CIDP) nach vorheriger Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen. Patientinnen und Patienten, die nach einer Behandlung mit Immunglobulinen oder Kortikosteroiden einen aktiven Krankheitsverlauf aufweisen, sollen einen Wechsel auf die jeweils andere zur Verfügung stehende Therapieoption erhalten, sofern angezeigt. Die jeweilige Zulassung ist zu berücksichtigen.

Stellungnehmer: CSL Behring

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Es ist korrekt, dass nicht alle Patienten auf die Immunglobulintherapie ansprechen. Die Ansprechrate bei Privigen® wurde in einer gepoolten Analyse (n = 235) der PRIMA- und PATH-Studien mit 70,5 % angegeben (7). In der PATH-Studie zeigte sich eine Überlegenheit der Ansprechrate und Reduktion der Rückfallrate von Hizentra® im Vergleich zu Placebo bei CIDP-Patienten (8). Immunglobuline weisen auch eine gute Verträglichkeit und ein gutes Sicherheitsprofil auf (7, 8). Im Vergleich zu vielen Immunmodulatoren verursachen sie außerdem keine Immunsuppression. Im Gegenteil: Immunglobuline können unphysiologisch niedrige Immunglobulin-G-Spiegel in den Normbereich anheben und so Infektionen vorbeugen (4, 5). Zusammenfassend betrachtet CSL Behring daher die Immunglobuline als Therapie der Wahl im Anwendungsgebiet. Kortikosteroide sind aus Sicht von CSL Behring – insbesondere aufgrund der fehlenden Zulassung im Anwendungsgebiet und den wesentlichen Einschränkungen bei der Verträglichkeit und Langzeitanwendung – nicht als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen und deshalb nicht als zVT heranzuziehen.	

Literaturverzeichnis

1. Van den Bergh, P. Y., van Doorn, P. A., Hadden, R. D., Avau, B., Vankrunkelsven, P., Allen, J. A., ... & Topaloglu, H. A. (2021). European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force—Second revision. *Journal of the Peripheral Nervous System*, 26(3), 242-268.
2. Oaklander, A. L., Lunn, M. P., Hughes, R. A., van Schaik, I. N., Frost, C., & Chalk, C. H. (2017). Treatments for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP): an overview of systematic reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (1).
3. Dalakas, M. C., Latov, N., & Kuitwaard, K. (2022). Intravenous immunoglobulin in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP): mechanisms of action and clinical and genetic considerations. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 22(11-12), 953-962.
4. CSL Behring GmbH. (Stand: 04/2025). *Privigen® 100 mg/ml Infusionslösung: Fachinformation*.
5. CSL Behring GmbH. (Stand: 10/2025). *Hizentra® 200 mg/ml Lösung zur subkutanen Injektion: Fachinformation*.
6. Berger, M. (2011). L-proline-stabilized human IgG: Privigen® 10% for intravenous use and Hizentra® 20% for subcutaneous use. *Immunotherapy*, 3(2), 163-176.
7. Merkies, I. S., van Schaik, I. N., Léger, J. M., Bril, V., van Geloven, N., Hartung, H. P., ... & MacDonald, P. (2019). Efficacy and safety of IVIG in CIDP: Combined data of the PRIMA and PATH studies. *Journal of the Peripheral Nervous System*, 24(1), 48-55.
8. Van Schaik, I. N., Bril, V., van Geloven, N., Hartung, H. P., Lewis, R. A., Sobue, G., ... & Gable, K. (2018). Subcutaneous immunoglobulin for maintenance treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (PATH): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Neurology*, 17(1), 35-46.

5.6 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) und der Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP)

Datum	24.11.2025
Stellungnahme zu	Efgartigimod alfa / VyVgart (Indikation CIDP)
Stellungnahme von	Mark Stettner (DGN) Claudia Sommer (DGN) Kevin Rostásy (GNP) Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Erstlinientherapie / Vergleichstherapie im Rahmen des Verfahrens</u> Die Erstlinientherapien bei der chronisch inflammatorischen demyelinisierenden Polyneuropathie (CIDP) umfassen intravenöse Immunglobuline (IVIg) sowie Kortikosteroide. Nach einer erfolgreichen Stabilisierung der Erkrankung durch IVIg können subkutane Immunglobuline (SCIg) als Erhaltungstherapie zum Einsatz kommen. Seit der Zulassungsstudie der IVIg (1) sind zahlreiche randomisierte, kontrollierte Studien (RCTs) durchgeführt und publiziert worden (2), die die Wirksamkeit von IVIg bei gleichzeitig sehr gutem Risiko-Nutzen-Verhältnis eindeutig belegen. Auch die Wirksamkeit von Kortikosteroiden wird durch eine Reihe von RCTs gestützt (3-6). Allerdings ist die Frage, welche Applikationsform oder welches Dosierungsschema zu bevorzugen ist, bislang nicht abschließend geklärt. Es kann jedoch davon ausgegangen werden, dass die Intervalltherapie mit Kortikosteroiden hinsichtlich ihres Nebenwirkungsprofils der Dauertherapie überlegen ist. Kortikosteroide finden aufgrund ihrer potenziellen Langzeitnebenwirkungen in der klinischen Praxis seltener Anwendung in der Langzeittherapie, im Vergleich zu Immunglobulinen (7). Aufgrund des günstigen Risiko-Nutzen-Profiles und der breiten Verfügbarkeit von IVIg wird die Erstlinientherapie der CIDP in Deutschland in der Regel mit IVIg durchgeführt, IVIg sind als Standardtherapie und im Rahmen des Verfahrens als angebrachte Vergleichstherapie zu betrachten. In Deutschland sind subkutane Immunglobuline als Erhaltungstherapie nach Stabilisierung der Erkrankung durch IVIg zugelassen. Die Wirksamkeit dieser Therapieform wurde durch RCTs belegt (8,9). In Deutschland werden subkutane Immunglobuline (SCIg) nicht als Erstlinientherapie eingesetzt.	Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt. Der vorliegende Evidenzkörper umfasst einen systematischen Review und die Leitlinie „European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force-Second revision“. Auf Basis der Evidenz ist festzustellen, dass zur Behandlung der CIDP Immunglobuline und Kortikosteroide die empfohlenen Therapieoptionen darstellen. Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst Patientinnen und Patienten mit CIDP, die eine aktive Erkrankung nach Behandlung mit Immunglobulinen oder Kortikosteroiden aufweisen. Bei unzureichendem Ansprechen auf eine der beiden genannten Behandlungsoptionen wird gemäß der vorliegenden Evidenz ein Wechsel auf die jeweils andere zur Verfügung stehende Therapieoption empfohlen.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Im Falle eines Therapieversagens der Erstlinientherapien kommen Plasmaphereseverfahren als Esklationstherapie in Betracht. Für den Nutzen dieser Therapien besteht bei der CIDP Klasse Ib Evidenz. Seit Mitte 2025 ist zudem Efgartigimod für die Behandlung der „aktiven CIDP“ nach vorausgehender Behandlung mit Immunglobulinen oder Kortikosteroiden zugelassen. Die Zulassung setzt voraus, dass eine aktive CIDP nachgewiesen wurde also der Zustand einer Remission ausgeschlossen wurde (siehe Ausführungen bei ‚spezifische Aspekte‘ unten). Die Zulassungsbeschränkung auf Patienten mit nachgewiesener Erkrankungsaktivität und einer vorangegangenen Therapie mit Immunglobulinen oder Kortikosteroiden beruht auf der Tatsache, dass in der Zulassungsstudie (10) ein Nutzen nur für diese Patientengruppe demonstriert wurde (siehe Ausführungen bei ‚spezifischen Aspekten‘ unten). Im Fall eines Therapieversagens sollte stets eine kritische Überprüfung der Diagnose erfolgen. Wurde die Diagnose bestätigt, können nach sorgfältiger, individueller Nutzen-Risiko-Abwägung unter Berücksichtigung der Krankheitsaktivität, der Therapierisiken sowie der möglichen Therapiealternativen medikamentöse Optionen wie Cyclophosphamid, Rituximab, Ciclosporin, Azathioprin oder Mycophenolatmofetil in Erwägung gezogen werden. Für den Einsatz dieser Substanzen existiert bisher jedoch keine Klasse-I/II-Evidenz.	Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie, sofern noch die Option einer Therapieoptimierung besteht, entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Plasmapherese wird nicht als regelhafte zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen, jedoch kann diese im Einzelfall als Akuttherapie und bei Versagen von Immunglobulinen und Kortikosteroiden für Patientinnen und Patienten mit CIDP eine Therapieoption darstellen. Auf Basis der vorliegenden Evidenz bestimmt der G-BA Immunglobuline und Kortikosteroide als zweckmäßige Vergleichstherapie für Efgartigimod alfa zur Behandlung von Erwachsenen mit progredienter oder rezidivierender aktiver chronisch-entzündlicher demyelinisierender Polyneuropathie (CIDP) nach vorheriger Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen. Patientinnen und Patienten, die nach einer Behandlung mit Immunglobulinen oder Kortikosteroiden einen aktiven Krankheitsverlauf aufweisen, sollen einen Wechsel auf die jeweils andere zur Verfügung stehende Therapieoption erhalten, sofern angezeigt. Die jeweilige Zulassung ist zu berücksichtigen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zulassung und in der Zulassungsstudie untersuchtes Kollektiv Die in der ADHERE Studie untersuchte Kohorte und das durch den Zulassungstext definierte Patientenkollektiv weichen voneinander ab. Efgartigimod ist laut Zulassungstext „als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit progredienter oder rezidivierender aktiver chronisch-entzündlicher demyelinisierender Polyneuropathie (CIDP) nach vorheriger Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen“ zugelassen. In der endpunktdefinierenden Phase B der ADHERE Studie profitierten solche Patient:innen von einer Therapie die a) ein Ansprechen auf bzw. eine Therapieabhängigkeit von Immunglobulinen oder Kortikosteroiden gezeigt hatten und b) bereits in der nicht kontrollierten Phase A von Efgartigimod profitiert hatten. Das Studienkollektiv lässt folglich keine Aussage zur Wirksamkeit bei Patient:innen zu, die a) auf IVIg oder Kortikosteroide primär oder sekundär nicht ansprechen, oder b) keine Therapieansprechen (mehr) gegenüber diesen Therapien aufweisen, da diese Kohorten bisher nicht untersucht wurden. Der Zulassungstext „...nach vorheriger Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen“ suggeriert dies jedoch. Somit ist anzumerken, dass bislang keine Evidenz zur Wirksamkeit von Efgartigimod in der Eskalationstherapie bei Therapieversagen auf IVIg,	Bei der Studie ADHERE handelt es sich um eine mehrphasige Phase-II-Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Efgartigimod alfa zur Behandlung der CIDP. In der ersten, offenen, einarmigen Phase (Stage A) wurden alle Patientinnen und Patienten mit Efgartigimod alfa behandelt. In der anschließenden, doppelblinden, randomisierten und kontrollierten Phase (Stage B) erhielten die Patientinnen und Patienten Efgartigimod alfa oder Placebo. Primärer Endpunkt der kontrollierten Phase (Stage B) war die Zeit bis zur ersten klinischen Verschlechterung gemessen anhand des adjustierten Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) Scores. Zudem wurden weitere Endpunkte der Kategorie Morbidität sowie Nebenwirkungen erhoben. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer gemäß den Kriterien der European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society (EFNS/PNS) wahrscheinlichen bzw. definitiven progredienten oder rezidivierenden CIDP. Darüber hinaus musste die CIDP-Diagnose von einem unabhängigen Experten-Komitee bestätigt werden und die Erwachsenen einen CIDP-Disease-Activity-Status-Wert von ≥ 2 aufweisen. Es wurden sowohl Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die zuvor eine Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen erhalten haben, als auch therapienaive Patientinnen und Patienten.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Kortikosteroide oder Aphereseverfahren vorliegt (CDAS 5). Daher stellt die Entscheidung über den Einsatz einer Off-Label-Therapie oder einer Therapie mit Efgartigimod nach einem Therapieversagen eine individuell zu treffende Therapieentscheidung dar. Die Entscheidung zur Therapie mit Efgartigimod sollte folglich nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung unter Einbeziehung von Krankheitsaktivität, Therapierisiken und möglichen Therapiealternativen erfolgen. Feststellung der Erkrankungsaktivität vor Therapie mit Efgartigimod Vor Therapiebeginn mit Efgartigimod sollte für Patient:innen, bei denen der Therapiebedarf nicht bereits in den vorausgehenden Monaten geprüft wurde, ein Aktivitätsnachweis der Erkrankung erfolgen und der nicht unwahrscheinliche Zustand der Remission ausgeschlossen werden. Dies kann zum Beispiel durch Pausieren der Vortherapie unter Anwendung der etablierten CIDP-Scores wie adjustierter INCAT-Score, I-RODS, Griffkraftmessung (Vigorimetrie) erfolgen. Dies ist notwendig, um a) die Indikationsstellung gemäß Zulassung zu sichern („aktive“ Erkrankung), da b) nur für diese Patientengruppe Evidenz der Wirksamkeit vorliegt (ADHERE-Studie), c) dieses Vorgehen bei der Behandlung der CIDP grundsätzlich zu empfehlen und d) dies zur individuellen Risiko-Nutzen-Abwägung und zur frühen Feststellung des möglichen individuellen therapeutischen Nutzens hilfreich ist.	Während einer Run-In-Phase mussten alle vorbehandelten Patientinnen und Patienten ihre vorherige Therapie absetzen. Patientinnen und Patienten, die innerhalb von 12 Wochen eine klinische Verschlechterung aufwiesen, konnten in die einarmige Phase (Stage A) übergehen. Therapienaive Patientinnen und Patienten konnten direkt in die einarmige Phase (Stage A) übergehen, sofern bei ihnen innerhalb von 3 Monaten vor Studieneinschluss eine klinische Verschlechterung gegenüber einem innerhalb von 6 Monaten vor Studieneinschluss erhobenem Vergleichswert vorlag. In der einarmigen Phase (Stage A) erhielten die Patientinnen und Patienten Efgartigimod alfa. Patientinnen und Patienten, die eine bestätigte klinische Verbesserung aufwiesen, wurden in die kontrollierte Phase (Stage B) aufgenommen. In der kontrollierten Phase (Stage B) wurden die Erwachsenen 1:1 randomisiert und erhielten eine wöchentliche Behandlung mit Efgartigimod alfa oder Placebo. Im Interventions- und Kontrollarm durfte keine gegen die CIDP gerichtete Therapie, beispielsweise Kortikosteroide, Immunglobuline oder Plasmapherese, eingesetzt werden. Patientinnen und Patienten, die eine klinische Verschlechterung aufwiesen oder die Woche 48 absolvierten, konnten in eine Open-Label-Extensionsstudie wechseln.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die genaue Vorgehensweise zur Bestimmung der Krankheitsaktivität ist bislang jedoch nicht einheitlich geregelt. Die Zulassungsstudie prüfte die Aktivität der Erkrankung durch Pausieren der Vorbehandlung und das Feststellen einer klinischen Verschlechterung (10), dieses Vorgehen wird auch, wenn individuell angebracht und vertretbar in der klinischen Praxis bei der CIDP grundsätzlich empfohlen (11). Nichtansprechen auf die Therapie Bei der Therapie ist zu beachten, dass eine kürzlich publizierte Fallserie eine frühzeitige schwere klinische Verschlechterung bei Patient:innen mit CIDP nach Umstellung von IVIg auf den FcRn-Inhibitor Efgartigimod beschreibt. Analog hierzu zeigten in der Stage A der ADHERE Studie 33 % kein Ansprechen bzw. eine Verschlechterung und von den Respondern (67 %) welche in der Placebo-kontrollierten Stage B das Präparat erhielten wiederum 27,9% kein Ansprechen. Es ist unklar ist, ob diese Gruppe von einer Therapie mit Efgartigimod grundsätzlich nicht profitiert, oder ob in diesen Fällen die Umstellung nicht schnell genug erfolgte. In jedem Fall sollte bei klinischer Verschlechterung nach Umstellung eine zeitnahe Evaluation des Therapiekonzeptes erfolgen.	<u>Limitationen der Studie ADHERE</u> Als zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Indikation wurden Kortikosteroide oder Immunglobuline bestimmt. In der kontrollierten Phase (Stage B) der Studie ADHERE erhielten die Patientinnen und Patienten im Kontrollarm jedoch ausschließlich Placebo. Folglich ist die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie ADHERE nicht umgesetzt. Gemäß der Fachinformation von Efgartigimod alfa sollte bei Patientinnen und Patienten, die von ihrer derzeitigen CIDP-Therapie umgestellt werden, die Behandlung mit Efgartigimod alfa vorzugsweise eingeleitet werden, bevor die klinische Wirkung dieser vorherigen Therapien nachzulassen beginnt. Eine Run-In-Phase, wie sie in der Studie ADHERE durchgeführt wurde, bei der vor Therapiebeginn mit Efgartigimod alfa die bisherige CIDP-Therapie abgesetzt wird und eine klinische Verschlechterung der CIDP eintreten muss, ist zur Feststellung des Aktivitätsstatus zwar nachvollziehbar, jedoch gemäß Fachinformation nicht vorgesehen. Des Weiteren wurden alle Patientinnen und Patienten, die aus der einarmigen Phase (Stage A) in die kontrollierte Phase (Stage B) wechselten, in der einarmigen Phase bereits mit Efgartigimod alfa behandelt. Demzufolge entsprechen die Patientinnen und Patienten aus der kontrollierten, randomisierten Phase (Stage B) nicht der

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Für eine Therapie mit Efgartigimod in Frage kommendes Patientenkollektiv in der Praxis Entsprechend dem Zulassungsbereich kommen alle „erwachsenen Patient:innen mit progredienter oder rezidivierender aktiver chronisch-entzündlicher demyelinisierender Polyneuropathie (CIDP) nach vorheriger Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen“ für eine Therapie mit Efgartigimod in Frage. Entsprechen der Datenlage macht dieser Anteil 50 - 80 % aller CIDP-Patient:innen aus, (66 % in einer Publikation von Bunschoten et al., CDAS 3 bis 5 (12 und 13)). Diese Patienten sind charakterisiert durch eine aktive, therapiebedürftige Erkrankung und könnten entsprechend der Zulassung umgestellt werden. Betrachtet man jedoch nicht die formale Möglichkeit zur Therapie, sondern beschränkt die Option zur Therapie auf eine Patientengruppe für welche entweder tatsächlich Evidenz zur Wirksamkeit vorliegt oder ein Therapieversagen unter den zugelassenen Therapien besteht, bzw. Nebenwirkungen unter der bestehenden Therapie auftreten, so ist das infrage kommende Kollektiv kleiner. Die Patient:innen für die eine Therapie mit Efgartigimod erwogen werden könnte, wären dann charakterisiert durch • einen nachweislichen Therapiebedarf bzw. dem Nachweis einer ‚aktiven Erkrankung‘ UND	Patientenpopulation des zugelassenen Anwendungsgebietes von Efgartigimod alfa, welches Erwachsene mit progredienter oder rezidivierender aktiver CIDP nach vorheriger Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen umfasst. Zudem konnten nur diejenigen Patientinnen und Patienten in die kontrollierte Phase (Stage B) übergehen, die in der einarmigen Phase (Stage A) eine klinische Verbesserung unter der Behandlung mit Efgartigimod zeigten, sodass eine Selektion stattfand. <u>Fazit</u> Insgesamt sind die vorgelegten Daten nicht geeignet, einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen. Ein Zusatznutzen von Efgartigimod alfa zur Behandlung von Erwachsenen mit progredienter oder rezidivierender aktiver chronisch-entzündlicher demyelinisierender Polyneuropathie (CIDP) nach vorheriger Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen ist daher nicht belegt.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	• Nebenwirkungen ihrer bisherigen Therapie ODER • fehlendem ausreichenden Ansprechen auf Kortikosteroide oder Immunglobuline (nach ausreichender Dosierung und ausreichender Behandlungsdauer und nach der erneuten Bestätigung der CIDP-Diagnose bzw. nach Ausschluss von sog. CIDP-Mimics). Diese kleinere Gruppe umfasst einen Anteil von ca. 30 % aller CIDP-Patient:innen (ca. 5 - 15 % primäre oder sekundäre non-Responder auf die zugelassenen Standardtherapien plus den mit Standardtherapie Behandelten mit Ansprechen auf die Therapie (insgesamt ca. 50-60 % aller CIDP-Patienten), die jedoch unter Nebenwirkungen der Therapie leiden (30 - 40 % der behandelten CIDP-Patienten) (12, 13, 14). Begrenzt man das Kollektiv weiter und berücksichtigt ausschließlich Patient:innen, die aufgrund von Nebenwirkungen auf Efgartigimod umgestellt werden, jedoch ein therapeutisches Ansprechen auf die Standardtherapien haben (aktiver, stabiler Verlauf, CDAS 3 beschränkt auf Patient:innen mit Nebenwirkungen), ohne jene, die unter der aktuellen Therapie eine Verbesserung zeigen (CDAS 4) – sowie Patienten, die auf die Standardtherapien nicht ansprechen (CDAS 5), ergibt sich ein potenzieller Anteil von etwa 20–30 % aller CIDP-Patienten, für die Efgartigimod infrage kommt (12, 13, 14). In beiden Szenarien ist jedoch die vorausgehende und oben beschriebene Aktivitätstestung bzw. der Ausschluss des Zustandes der Remission	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	vorausgesetzt. Ansonsten kann der Anteil der dann unnötig behandelten Patienten um 30-60 % höher liegen (12, 13, 14).	

Literaturverzeichnis

- 1) Hughes RA, et al. Intravenous immune globulin (10% caprylate-chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2008;7:136–44.
- 2) Bus SR, de Haan RJ, Vermeulen M, van Schaik IN, Eftimov F. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2024 Feb 14;2(2):CD001797. doi: 10.1002/14651858.CD001797.pub4. PMID: 38353301.
- 3) Dyck PJ, O'Brien PC, Oviatt KF, Dinapoli RP, Daube JR, Bartleson JD, Mokri B, Swift T, Low PA, Windebank AJ. Prednisone improves chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy more than no treatment. *Ann Neurol.* 1982;11:136-41.
- 4) van Schaik IN, Eftimov F, van Doorn PA, Brussee E, van den Berg LH, van der Pol WL, Faber CG, van Oostrom JC, Vogels OJ, Hadden RD, Kleine BU, van Norden AG, Verschuuren JJ, Dijkgraaf MG, Vermeulen M. Pulsed high-dose dexamethasone versus standard prednisolone treatment for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (PREDICT study): a double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet Neurol.* 2010;9:245-53.
- 5) Eftimov F, Vermeulen M, van Doorn PA, Brussee E, van Schaik IN. Long-term remission of CIDP after pulsed dexamethasone or short-term prednisolone treatment. *Neurology.* 2012;78:1079-84.
- 6) Nobile-Orazio E, Cocito D, Jann S, Uncini A, Messina P, Antonini G, Fazio R, Gallia F, Schenone A, Francia A, Pareyson D, Santoro L, Tamburin S, Cavaletti G, Giannini F, Sabatelli M, Beghi E. Frequency and time to relapse after discontinuing 6-month therapy with IVIg or pulsed methylprednisolone in CIDP. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015;86:729-34.
- 7) Nobile-Orazio E, Cocito D, Jann S, Uncini A, Beghi E, Messina P, Antonini G, Fazio R, Gallia F, Schenone A, Francia A, Pareyson D, Santoro L, Tamburin S, Macchia R, Cavaletti G, Giannini F, Sabatelli M; IMC Trial Group. Intravenous immunoglobulin versus intravenous methylprednisolone for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2012 Jun;11(6):493-502. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70093-5. Epub 2012 May 10. PMID: 22578914.
- 8) Bril V, Hadden RDM, Brannagan TH 3rd, Bar M, Chroni E, Rejdak K, Rivero A, Andersen H, Latov N, Levine T, Pasnoor M, Sacconi S, Souayah N, Anderson-Smits C, Duff K, Greco E, Hasan S, Li Z, Yel L, Ay H. Hyaluronidase-facilitated subcutaneous immunoglobulin 10% as maintenance therapy for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: The ADVANCE-CIDP 1 randomized controlled trial. *J Peripher Nerv Syst.* 2023 Sep;28(3):436-49. doi: 10.1111/jns.12573. Epub 2023 Jul 6. PMID: 37314318.
- 9) van Schaik IN, Bril V, van Geloven N, Hartung HP, Lewis RA, Sobue G, Lawo JP, Praus M, Mielke O, Durn BL, Cornblath DR, Merkies ISJ; PATH study group. Subcutaneous immunoglobulin for maintenance treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (PATH): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2018 Jan;17(1):35-46. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30378-2. Epub 2017 Nov 6. PMID: 29122523.
- 10) Allen JA, Lin J, Basta I, Dysgaard T, Eggers C, Guptill JT, Gwathmey KG, Hewamadduma C, Hofman E, Hussain YM, Kuwabara S, Le Masson G, Leyboldt F, Chang T, Lipowska M, Lowe M, Lauria G, Querol L, Simu MA, Suresh N, Tse A, Ulrichs P, Van Hoorick B, Yamasaki R, Lewis RA, van Doorn PA; ADHERE Study Group. Safety, tolerability, and efficacy of subcutaneous efgartigimod in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ADHERE): a multicentre, randomised-withdrawal, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 2024 Oct;23(10):1013-24. doi: 10.1016/S1474-4422(24)00309-0.

- 11) Janev F, Bellanti R, Misbah SA, Bhattacharjee A, Rinaldi S. Treatment of CIDP. *Pract Neurol*. 2023 Feb;23(1):46-53. doi: 10.1136/pn-2021-002991. Epub 2022 Sep 15. PMID: 36109154.
- 12) Gorson KC, van Schaik IN, Merkies IS, Lewis RA, Barohn RJ, Koski CL, Cornblath DR, Hughes RA, Hahn AF, Baumgarten M, Goldstein J, Katz J, Graves M, Parry G, van Doorn PA. *J Peripher Nerv Syst*. 2010 Dec;15(4):326-33. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy disease activity status: recommendations for clinical research standards and use in clinical practice
- 13) Bunschoten C, Blomkwist-Markens PH, Horemans A, van Doorn PA, Jacobs BC; *J Peripher Nerv Syst*. 2019 Sep;24(3):253-259. Clinical factors, diagnostic delay, and residual deficits in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy
- 14) Al-Zuhairy A, Jakobsen J. *Muscle Nerve*. 2023 Oct;68(4):388-396. Outcome in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: A systematic review and meta-analysis.

5.7 Stellungnahme Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Datum	24. November 2025
Stellungnahme zu	Efgartigimod alfa/Vyvgart
Stellungnahme von	Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG Potsdamer Str. 125 10783 Berlin Deutschland

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG (nachfolgend Takeda) hat das Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V der Argenx Germany GmbH (nachfolgend Argenx) und die Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum laufenden Verfahren von Efgartigimod alfa als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit progredienter oder rezidivierender aktiver chronisch-entzündlicher demyelinisierender Polyneuropathie (CIDP) nach vorheriger Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen angewendet zur Kenntnis genommen (1). Takeda arbeitet an der Entwicklung eines Arzneimittels zur Behandlung der aktiven CIDP, und ist somit gemäß 5. Kapitel § 19 Absatz 1 Satz 1 Verfo als betroffener pharmazeutischer Unternehmer zur schriftlichen Stellungnahme berechtigt (2) Von diesem Recht macht Takeda Gebrauch und nimmt nachfolgend Stellung zur Nutzenbewertung des IQWiG für den Wirkstoff Efgartigimod alfa.	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), respektive das IQWiG benennt als zweckmäßige Vergleichstherapie „<i>Immunglobuline oder Kortikosteroide</i>“ für Erwachsene mit progredienter oder rezidivierender aktiver chronisch-entzündlicher demyelinisierender Polyneuropathie	Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
nach vorheriger Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen (1, 3). Takeda stimmt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) grundsätzlich zu. Vor dem Hintergrund, dass die zVT-Festlegung „<i>Immunglobuline oder Kortikosteroide</i>“ der Labelpopulation von Efgartigimod alfa in dem Sinne entspricht, dass die Wirkstoffe der zVT identisch mit der Vorbehandlung der CIDP-Patienten sind, die für eine Therapie mit Efgartigimod alfa in Frage kommen, sollte in Übereinstimmung mit der klaren therapeutischen Empfehlung der aktuellen EAN/PNS-Leitlinie, wonach bei unzureichendem objektiven Ansprechen oder Erhaltungsdosen-induzierten Nebenwirkungen unter der Erstlinientherapie, auf eine alternative Erstlinienbehandlung zurückgegriffen werden sollte, ist aus Sicht von Takeda eine Konkretisierung bzw. Ergänzung der zVT-Festlegung hinsichtlich der Vortherapie angezeigt (4).	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Dossierbewertung A25-95 Efgartigimod alfa (chronisch-entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie). 2025;IQWiG-Berichte – Nr. 2124(Projekt: A25-95).
2. Takeda Pharmaceutical Company Limited. A Study of TAK-411 in Adults With Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy (CIDP). clinicaltrialstakedacom. 2025;ClinicalTrialsgov Identifier NCT06798012.
3. Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V,. 2024;2023-B-367 Efgartigimod.
4. Van den Bergh PYK, van Doorn PA, Hadden RDM, Avau B, Vankrunkelsven P, Allen JA, et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force-Second revision. J Peripher Nerv Syst. 2021;26(3):242-68.

5.8 Stellungnahme Prof. Dr. Lehmann, Klinik für Neurologie, Klinikum Leverkusen

Datum	24.11.2025
Stellungnahme zu	Efgartigimod alfa (Vyvgart®)
Stellungnahme von	Herr Prof. Dr. Helmar C. Lehmann Direktor der Klinik für Neurologie Klinikum Leverkusen Am Gesundheitspark 11 51375 Leverkusen Telefon: 0214 13-48201 helmar.lehmann@klinikum-lev.de

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Professor Dr. Lehmann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die typische chronisch-inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuropathie (CIDP) und ihre Varianten gehören zu den immunvermittelten Neuropathien mit chronischem Verlauf. Mit einer Prävalenz von 2,81 Fällen pro 100.000 handelt sie sich um eine seltene neurologische Erkrankung [1]. Typischerweise manifestiert sich die CIDP in symmetrischer proximaler und distaler Muskelschwäche, Sensibilitätsverlust in den oberen und unteren Extremitäten sowie in verminderten oder fehlenden Reflexen. Ausgelöst durch eine progressive Schädigung der peripheren Nerven und Nervenwurzeln verläuft die CIDP progressiv oder schubförmig über mehr als acht Wochen. Trotz der Fortschritte in der Diagnostik und Therapie der CIDP bestehen weiterhin Herausforderungen. Das Fehlen einer einheitlichen Behandlungsabfolge erschwert das Management. Die aktuelle Literatur liefert keine vergleichenden Daten zur Überlegenheit von Kortikosteroiden, IVIg oder Plasmapherese als Erstlinientherapie, was zu einer Variabilität in der klinischen Praxis führt. Zudem existiert kein validierter Algorithmus, der die Eskalation auf off-label Therapien wie Rituximab oder Cyclophosphamid in refraktären Fällen leitet. Die Evidenz für diese Behandlungen ist stark limitiert und basiert hauptsächlich auf Fallserien mit einer nur geringen Anzahl von Patienten, was die Aussagekraft limitiert. Die Wahl der Therapie ist abhängig von Begleiterkrankungen, dem Ansprechen auf vorherige Behandlungen, der	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Efgartigimod alfa. Das Arzneimittel Vyvgart wurde als Orphan Drug zugelassen. Das vorliegend bewertete Anwendungsgebiet lautet „Vyvgart wird als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit progredienter oder rezidivierender aktiver chronisch-entzündlicher demyelinisierender Polyneuropathie (CIDP) nach vorheriger Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen angewendet.“ Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden vom G-BA Immunglobuline oder Kortikosteroide bestimmt. Für die Nutzenbewertung von Efgartigimod alfa legt der pharmazeutische Unternehmer Daten einer Teilpopulation der Phase-II-Studie ADHERE vor. Bei der mehrphasigen Studie wurden in der ersten, offenen, einarmigen Phase (Stage A) alle Patientinnen und Patienten mit Efgartigimod alfa behandelt. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ermöglicht die einarmige Phase keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und ist daher nicht für die Bewertung eines Zusatznutzens von Efgartigimod alfa geeignet. In der anschließenden, doppelblinden randomisierten und kontrollierten Phase (Stage B) erhielten die Patientinnen und Patienten Efgartigimod alfa oder Placebo. Ein Vergleich gegenüber Placebo entspricht nicht der

Stellungnehmer: Professor Dr. Lehmann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Anwendungsfreundlichkeit und von den Präferenzen der Patienten ab [2]. Im Folgenden werden die zentralen Aspekte der verfügbaren Therapiemöglichkeiten zusammengefasst, die bei der Therapieentscheidung berücksichtigt werden: 1) Immunglobuline: a) Bieten für die meisten Patienten eine effektive und gut verträgliche Option, die eine langfristige Anwendung erlauben. b) Die Verfügbarkeit von Immunglobulinen kann eingeschränkt sein und es gibt einen kleinen Anteil an Patienten, die nicht darauf ansprechen. 2) Kortikosteroide: a) Sind kostengünstig und werden häufig als Stoßtherapie eingesetzt, bevor auf eine langfristige Therapie umgestellt wird. b) Eine kontinuierliche Anwendung wird aufgrund schwerer Nebenwirkungen wie Osteoporose, Diabetes und Cushing-Syndrom, in der Regel vermieden. Viele Patienten lehnen diese Therapie aufgrund der belastenden Nebenwirkungen ab. 3) Plasmapherese: a) Die Plasmapherese stellt eine valide Option für Patienten mit schwerwiegenden Verläufen oder einer plötzlichen Verschlechterung dar. Ihr Einsatz ist in der Regel limitiert, da sie nur unter stationären Bedingungen erfolgen kann, und teure Ersatzlösungen (z.B. Albuminlösung) voraussetzt, die häufig nicht verfügbar sind. Durch den Fachkräftemangel in	festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Folglich ist die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie ADHERE nicht umgesetzt. Des Weiteren entspricht die Studienpopulation der kontrollierten Phase der Studie ADHERE nicht der zugelassenen Patientenpopulation. Alle Personen, die aus der einarmigen Phase (Stage A) in die kontrollierte Phase (Stage B) wechselten, wurden in der einarmigen Phase bereits mit Efgartigimod alfa behandelt. Demzufolge entsprechen die Patientinnen und Patienten aus der kontrollierten Phase (Stage B) nicht der Patientenpopulation des zugelassenen Anwendungsgebietes von Efgartigimod alfa, welches Erwachsene mit progredienter oder rezidivierender aktiver CIDP nach vorheriger Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen umfasst. Ein Zusatznutzen von Efgartigimod alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit progredienter oder rezidivierender aktiver CIDP nach vorheriger Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen ist damit nicht belegt.

Stellungnehmer: Professor Dr. Lehmann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dialyseeinrichtungen werden elektive und auch notfallmäßige Plasmapheresen häufig nicht mehr angeboten. b) Aufgrund der aufwendigen Durchführung und der damit verbundenen Belastung für die Patienten sollte ihr Einsatz sorgfältig abgewogen werden. Für eine langfristige Behandlung ist sie nur in Ausnahmefällen geeignet. Eine Studie, an der mein ehemaliges Klinikum beteiligt war, untersuchte die Versorgungssituation von CIDP-Patienten in deutschen Zentren. Dabei zeigte sich, dass die Plasmapherese bei schwerem Krankheitsbeginn in der Ersttherapie und noch häufiger als Zweittherapie eingesetzt wurde [3]. Dementsprechend sollte die Plasmapherese sowie der patientenabhängige Charakter der Behandlungsentscheidung in der zweckmäßigen Vergleichstherapie reflektiert werden. Aus ärztlicher Sicht profitieren „erwachsene Patienten mit progredienter oder rezidivierender aktiver chronisch-entzündlicher demyelinisierender Polyneuropathie (CIDP) nach vorheriger Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen“ maßgeblich von Efgartigimod als neue Behandlungsoption. Besonders Patienten, die auf ihre vorherige Therapie nicht ansprachen, benötigen wirksame Behandlungsalternativen. Als Arzt erscheint mir die Aussage des IQWiG „[...] Patientinnen und Patienten [wären] nach vorheriger Behandlung mit sowohl Kortikosteroiden als auch Immunglobulinen nicht von der Zielpopulation umfasst [...]“ wenig realitätsnah. In der Praxis kann die Therapie	

Stellungnehmer: Professor Dr. Lehmann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
beispielsweise mit einer kurzfristigen Kortikosteroid Therapie begonnen werden, gefolgt von einer langfristigen Umstellung auf Immunglobuline. Beim Versagen beider Therapien würde man sich nach einer alternativen Therapie, mit möglichst guter Evidenz umsehen und seit Kurzem kommt dafür auch Efgartigimod als neu zugelassene Therapie infrage. Des Weiteren wird in der Nutzenbewertung mehrmals darauf hingewiesen, dass eine Studie, die den direkten Wechsel von IVIg auf Efgartigimod alfa untersucht negative Ergebnisse zeigt. Allerdings basiert die entsprechende Publikation von Levine und Muley auf einer Untersuchung von 9 Patienten, von denen lediglich 4 Patienten tatsächlich negative Ergebnisse aufwiesen [4]. Es handelt sich auch nicht um eine Studie im Sinne einer kontrollierten Studie, sondern um eine retrospektive Fallserie. Erklärungen, warum die Patienten sich verschlechtert haben, umfassen u.a. ein längeres Intervall ohne Therapie in der Umstellungsphase. Auch, dass es sich um besonders hochaktive Patienten handelte, könnte diskutiert werden. Angesichts dieser begrenzten Daten, die keine belastbare Evidenz darstellen, sollten keine voreiligen Schlüsse gezogen werden. Die ADHERE-Studie, die zur Zulassung des Medikaments bei der CIDP geführt hat, ist aus meiner Sicht zunächst mal eine erfolgreich durchgeführte Studie. Ihr Design mit Run-In-Phase und Open-Label-Phase ist aus den negativen Erfahrungen vergangener Studien zu verstehen. Ein Problem bei der CIDP ist die Identifizierung von Krankheitsaktivität, daher die Run-In-Phase, bei der bei vorbehandelten Patienten die Medikamente abgesetzt wurden. Die Open-Label-Phase, die sich daran anschloss, ist zum einen mit ethischen Gesichtspunkten nachvollziehbar, da eine Placebophase zu diesem	

Stellungnehmer: Professor Dr. Lehmann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zeitpunkt zu einer längeren Therapiepause geführt hätte. Zum anderen ist bekannt, dass die Pathogenese bei CIDP sehr unterschiedlich ist (teilweise T-Zellvermittelt, teilweise B-Zell/Antikörper vermittelt). Die Therapie ist besonders hilfreich, für diejenigen Patienten, bei denen eine IgG-Depletion eine Wirksamkeit zeigt. Hierfür sprechen auch die langjährigen positiven Erfahrungen mit Plasmapherese. Es ist daher nachvollziehbar, nur diejenigen Patienten in eine RCT einzuschließen, bei denen der Wirkmechanismus der IgG Depletion nachweislich zu einer Verbesserung führt. Neben der Entwicklung neuer Therapieansätze werden zunehmend validere Instrumente zur Kontrolle des Krankheitsverlaufs verfügbar. Ergänzt durch die wachsende Erfahrung mit individualisierten Behandlungsstrategien zeigt sich, dass die Versorgung von Patienten mit CIDP einer ständigen Entwicklung unterliegt. Die Zulassung von Efgartigimod bietet hier einen vielversprechenden Fortschritt, da sie den Patienten und behandelnden Ärzten eine neue Therapieoption eröffnet, die nicht nur einfach anzuwenden ist, sondern auch beim Großteil der Patienten wirksam und gut verträglich zu sein scheint.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Professor Dr. Lehmann

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Broers, M.C., et al., *Incidence and Prevalence of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Neuroepidemiology, 2019. **52**(3-4): p. 161–172.
2. Allen, J.A., et al., *Insight in the Unmet Needs Encountered During the Management of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy*. J Peripher Nerv Syst, 2025. **30**(4): p. e70067.
3. Fisse, A.L., et al., *[Public health situation of CIDP patients in nine German centers-neuritis network Germany]*. Nervenarzt, 2023. **94**(4): p. 320–326.
4. Levine, T. and S. Muley, *Early deterioration of CIDP following transition from IVIG to FcRn inhibitor treatment*. J Neurol Sci, 2025. **468**: p. 123313.

5.9 Stellungnahme Prof. Dr. Skripuletz, Klinik für Neurologie, MHH, Hannover

Datum	24.11.2025
Stellungnahme zu	Efgartigimod alfa (Vyvgart®)
Stellungnahme von	Prof. Dr. med. Thomas Skripuletz Oberarzt für Neurologie Leiter des Labors für Liquordiagnostik und Neurochemie Medizinische Hochschule Hannover Klinik für Neurologie OE 7210, Carl-Neuberg-Str. 1 30625 Hannover, Deutschland

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. T. Skripuletz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Zum Erkrankungsbild CIDP</u> Die chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuropathie (CIDP) ist eine seltene, autoimmun vermittelte entzündliche Erkrankung der peripheren Nerven an Armen und Beinen [1]. Die Erkrankung kann schubförmig mit akuten Verschlechterungen verlaufen, in der Mehrzahl der Fälle zeigt sich jedoch ein langsam fortschreitender, chronischer Verlauf. Durch die entzündliche Schädigung der Nervenfasern kommt es zum Untergang von Nervenfasern und damit zu funktionellen Ausfällen. Bei der typischen Form treten klassischerweise symmetrisch verteilte Sensibilitätsstörungen in Form von Taubheitsgefühlen und/oder Missempfindungen (z. B. Kribbeln) an Armen und Beinen auf. Zusätzlich findet sich eine muskuläre Schwäche (Lähmungen), die sowohl distal (Hände, Füße) als auch proximal (Schultern/Oberarme, Oberschenkel) auftreten kann. Das autonome Nervensystem ist bei der typischen Form in der Regel nicht betroffen. Neben dieser typischen Form existieren Varianten der CIDP. Bei der distalen Variante sind vor allem Hände und Füße von den Beschwerden betroffen. Bei der multifokalen bzw. fokalen Variante treten die Symptome asymmetrisch auf, z. B. an zwei Armen und einem Bein oder an einem Arm und zwei Beinen. Bei der rein fokalen Variante ist nur eine einzelne Extremität betroffen. Bei der motorischen CIDP sind ausschließlich motorische Nerven betroffen, was zu Lähmungen führt. Bei der sensiblen CIDP sind dagegen vorwiegend sensible Nervenfasern betroffen, was zu Sensibilitätsstörungen und einer	Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. T. Skripuletz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
sensiblen Ataxie mit Gangstörung führt. Diese beiden letztgenannten Varianten sind insgesamt sehr selten. Klinisch entwickeln Patienten mit CIDP typischerweise einen langsam fortschreitenden Funktionsverlust. Die Arme und Beine werden weniger kraftvoll und weniger gezielt bewegt, sodass alltagsrelevante Tätigkeiten, insbesondere der Einsatz der Hände, zunehmend eingeschränkt sind. Die Gehfähigkeit nimmt schrittweise ab, sodass zunächst ein Gehstock, später zwei Gehstöcke und schließlich ein Rollstuhl erforderlich werden können. In unbehandelten, schwer verlaufenden Fällen kann es bis zur Bettlägerigkeit kommen. <u>Persönliche Erfahrung des Verfassers dieser Stellungnahme</u> Der Verfasser dieser Stellungnahme ist Facharzt für Neurologie mit Spezialfokus auf neuroimmunologische Erkrankungen. Er ist Experte in der Diagnostik und Therapie schwerwiegender Polyneuropathien, insbesondere immunvermittelter Polyneuropathien wie der CIDP, der multifokalen motorischen Neuropathie (MMN) und immunvermittelter Polyneuropathien im Rahmen der Sjögren Erkrankung. Das Zentrum in Hannover gehört zu den größten in Deutschland, ist national und international vernetzt und in die Behandlung von mehr als 200 Patienten mit CIDP eingebunden. Darüber hinaus hat sich in den letzten Jahren eine besondere Expertise im Bereich der Diagnostik und Therapie von Patienten mit Polyneuropathien aufgrund von Amyloidosen entwickelt. Darüber hinaus ist er in beiden Spezialnetzwerken zu Immunneuropathien aktiv, im „Neuritis Netz“ und im	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. T. Skripuletz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Krankheitsbezogenen Kompetenznetz Peripheres Nervensystem (KKPNS). Beide Netzwerke bündeln die Expertise spezialisierter Zentren, erfassen systematisch Patientendaten und Biomaterial und verfolgen das gemeinsame Ziel, Diagnostik, Therapie und Versorgungsqualität bei immunvermittelten Neuropathien kontinuierlich zu verbessern. <u>Bisherige Behandlungskonzepte der CIDP</u> <u>Glukokortikoide</u> werden seit Jahren zur Behandlung der CIDP eingesetzt, auch wenn große kontrollierte Studien fehlen. Mehrere kleinere Studien belegen jedoch die Wirksamkeit. In einer Studie mit Prednison zeigte sich innerhalb von drei Monaten eine klinische Besserung, in anderen Untersuchungen erwies sich eine intermittierende höher dosierte Pulstherapie (z. B. mit Dexamethason) als der täglichen oralen Prednison-Dauertherapie mindestens ebenbürtig [2,3]. Bei Pulstherapien traten jedoch insgesamt weniger glukokortikoidtypische Nebenwirkungen (u. a. Cushing-Syndrom, Schlafstörungen) auf. Diese Daten sprechen daher tendenziell für den Einsatz von Pulstherapien gegenüber einer langfristigen täglichen Prednison-Gabe. Dies entspricht auch der persönlichen Erfahrung des Verfassers dieser Stellungnahme. Aus diesem Grund werden am Zentrum des Verfassers vorwiegend Pulstherapien, zum Beispiel mit 1 g Prednisolon oder Methylprednisolon, alle vier Wochen über einen Zeitraum von etwa drei bis sechs Monaten verabreicht.	Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt. Der vorliegende Evidenzkörper umfasst einen systematischen Review und die Leitlinie „European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force-Second revision“. Auf Basis der Evidenz ist festzustellen, dass zur Behandlung der CIDP Immunglobuline und Kortikosteroide die empfohlenen Therapieoptionen darstellen. Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst Patientinnen und Patienten mit CIDP, die eine aktive Erkrankung nach Behandlung mit Immunglobulinen oder Kortikosteroiden aufweisen. Bei unzureichendem Ansprechen auf eine der beiden genannten Behandlungsoptionen wird

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. T. Skripuletz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Glukokortikoide haben den Vorteil einer einfachen und schnellen Handhabung, entweder als Tabletten oder in Form kurzer Infusionen, und sind im Vergleich zu anderen verfügbaren Therapien wirtschaftlich betrachtet kostengünstig. Ein Nachteil ist jedoch, dass eine längerfristige und höher dosierte Anwendung mit Nebenwirkungen verbunden ist. Daher muss die Behandlung häufig reduziert oder beendet werden, oder es erfolgt ein Wechsel auf eine alternative Therapie. Am Zentrum des Verfassers dieser Stellungnahme wird Patienten mit CIDP zunächst ein erster Therapieversuch mit Glukokortikoiden angeboten. Aufgrund der bekannten Nebenwirkungen lehnen einige Betroffene diese Behandlungsform jedoch ab und wünschen eine Behandlung mit intravenösen Immunglobulinen, die für diese Erkrankung zugelassen sind. Zusätzlich gibt es Patienten, die aufgrund ihres Alters oder relevanter Begleiterkrankungen nicht für eine primäre Therapie mit Glukokortikoiden in Frage kommen. Diesen Patienten wird von vornherein eine Behandlung mit intravenösen Immunglobulinen vorgeschlagen. Wenn keine Kontraindikationen bestehen, werden Glukokortikoide jedoch als Primärtherapie eingesetzt. In der Fachinformation der Glukokortikoide sind für die Präparate Prednison und Prednisolon unter anderem „chronisches Guillain-Barré-Syndrom“ und „Polyneuropathie bei monoklonaler Gammopathie“ als Indikationen aufgeführt. Das chronische Guillain-Barré-Syndrom soll nach Interpretation des Verfassers auf die CIDP hinweisen. Bei den Substanzen Dexamethason und Methylprednisolon sind entzündliche Erkrankungen der peripheren Nerven hingegen nicht genannt, sodass	gemäß der vorliegenden Evidenz ein Wechsel auf die jeweils andere zur Verfügung stehende Therapieoption empfohlen. Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie, sofern noch die Option einer Therapieoptimierung besteht, entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Plasmapherese wird nicht als regelhafte zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen, jedoch kann diese im Einzelfall als Akuttherapie und bei Versagen von Immunglobulinen und Kortikosteroiden für Patientinnen und Patienten mit CIDP eine Therapieoption darstellen. Auf Basis der vorliegenden Evidenz bestimmt der G-BA Immunglobuline und Kortikosteroide als zweckmäßige Vergleichstherapie für Efgartigimod alfa zur Behandlung von Erwachsenen mit progredienter oder rezidivierender aktiver chronisch-entzündlicher demyelinisierender Polyneuropathie (CIDP) nach vorheriger Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen. Patientinnen und Patienten, die nach einer Behandlung mit Immunglobulinen oder Kortikosteroiden einen aktiven Krankheitsverlauf aufweisen, sollen einen Wechsel auf die jeweils andere zur Verfügung stehende Therapieoption erhalten, sofern angezeigt. Die jeweilige Zulassung ist zu berücksichtigen. Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Diese alternativen Therapieoptionen sind für die Vergleichstherapie gleichermaßen zweckmäßig. Der Zusatznutzen kann gegenüber einer der genannten alternativen Therapieoptionen nachgewiesen werden.

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. T. Skripuletz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
ihre Verordnung bei CIDP zumindest potenziell angreifbar ist. In der persönlichen Erfahrung des Verfassers wurde eine Verordnung von Dexamethason durch Ärzte des MDK bereits vereinzelt beanstandet. Trotz deutlich geringerer Kosten wurde stattdessen eine Behandlung mit intravenösen Immunglobulinen empfohlen. Dies machte ausführliche schriftliche Stellungnahmen an den MDK und die Krankenversicherung erforderlich, um diese aus Sicht des Behandlers nicht sinnvolle Empfehlung zu korrigieren. In der neurologischen Praxis steht für derartige Auseinandersetzungen jedoch nur begrenzt Zeit zur Verfügung, sodass entsprechende Substanzen im Alltag gemieden werden. Insgesamt ist der Anteil der Patienten, die auf Glukokortikoide ansprechen, geringer als bei Immunglobulinen, wie kleine vergleichende Fallserien zeigen [4]. Zusätzlich entspricht dies der persönlichen Erfahrung des Verfassers. Bei den Patienten, die gut auf Glukokortikoide ansprechen, zeigt sich jedoch als Vorteil, dass sie nach Absetzen der Therapie häufig über einen längeren Zeitraum krankheitsfrei bleiben als Patienten nach Beendigung einer Behandlung mit Immunglobulinen. Bei wirksamer und gut verträglicher Therapie kann im Verlauf auf eine glukokortikoidsparende immunsuppressive Medikation wie Azathioprin umgestellt werden. Nach persönlicher Erfahrung des Verfassers verbleibt jedoch nur ein kleiner Anteil der CIDP Patienten auf einer dauerhaften Glukokortikoidtherapie beziehungsweise einer glukokortikoidsparenden Immunsuppression wie Azathioprin.	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. T. Skripuletz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Intravenöse Immunglobuline</u> sind gepoolte konzentrierte menschliche IgG-Antikörper aus dem Blutplasma vieler Spender. Sie stellen seit den 1980er Jahren eine zentrale Behandlungsoption bei der CIDP dar [5]. Gamunex, ein intravenöses Immunglobulinpräparat, wurde 2008 von der US-amerikanischen Arzneimittelbehörde (FDA) für die Behandlung der CIDP zugelassen. Im Anschluss erfolgte die Zulassung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA). In den darauffolgenden Jahren wurden weitere intravenöse Immunglobulinpräparate mit der Indikation CIDP zugelassen, sodass inzwischen mehrere Präparate zur Verfügung stehen. Mehrere Studien haben belegt, dass wiederholte Gaben hochdosierter intravenöser Immunglobuline zu einer anhaltenden klinischen Besserung und zu einer geringeren Rezidivrate im Vergleich zu Placebo führen. In der klinischen Praxis wird in der Regel mit 2 g/kg Körpergewicht als Initialdosis begonnen und anschließend alle 3–4 Wochen mit 1 g/kg Körpergewicht fortgeführt. Bei gutem Ansprechen werden Dosis und Infusionsintervalle im Verlauf individuell angepasst, zum Beispiel durch Dosisreduktion oder Verlängerung der Abstände, um die niedrigste noch wirksame Erhaltungsdosis zu finden. Nebenwirkungen von Immunglobulinen können auftreten. Vorübergehend kann es zu Kopfschmerzen, Hautausschlag, Fieber und Unwohlsein kommen. Selten treten schwerwiegendere Komplikationen wie Thrombosen oder eine aseptische Hirnhautentzündung auf. Die Verträglichkeit hängt von Dosis und Infusionsgeschwindigkeit ab. Nebenwirkungen werden besonders zu Beginn der Behandlung, insbesondere bei höheren Dosen, häufiger beobachtet. Durch eine	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. T. Skripuletz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
individuelle Anpassung von Infusionsgeschwindigkeit, Dosierung und gegebenenfalls Pausen lassen sich unerwünschte Wirkungen in der Regel gut beherrschen. Insgesamt ist der Anteil der Patienten, die erfolgreich mit intravenösen Immunglobulinen behandelt werden, sehr hoch. Sie nehmen damit einen zentralen Stellenwert in der Therapie ein. <u>Subkutane Immunglobuline</u> stellen eine alternative Applikationsform von Immunglobulinen dar. Wie intravenöse Immunglobuline basieren sie auf gepoolten menschlichen IgG-Antikörpern, werden jedoch in der Regel in kleineren Dosen in kurzen, meist wöchentlichen Abständen subkutan verabreicht. Für Patienten mit CIDP, die unter einer intravenösen Immunglobulintherapie stabil sind, kann eine Umstellung auf die subkutane Applikationsform erwogen werden, um eine häusliche Behandlung zu ermöglichen und Infusionstermine in der Klinik zu vermeiden beziehungsweise zu reduzieren [6]. Hizentra ist ein subkutanes Immunglobulinpräparat, das 2018 von der EMA als Erhaltungstherapie für Patienten mit CIDP nach Stabilisierung unter intravenösen Immunglobulinen zugelassen wurde. Mittlerweile steht mit HyQvia ein weiteres subkutanes Immunglobulinpräparat mit abweichendem Injektionsschema zur Verfügung, das ebenfalls für die Behandlung der CIDP zugelassen ist. HyQvia wird als subkutane Immunglobulintherapie in größeren Einzeldosen alle drei bis vier Wochen verabreicht, wobei die Infusion über eine spezielle	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. T. Skripuletz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hyaluronidase-Komponente erleichtert und über wenige Injektionsstellen durchgeführt wird. Die Wirksamkeit von subkutanen Immunglobulinen bei CIDP wurde in Studien bei zuvor auf intravenöse Immunglobuline ansprechenden Patienten gezeigt [7]. In der klinischen Praxis werden Erhaltungsdosen verwendet, die in ihrer Gesamtdosis an die zuvor wirksame Immunglobulintherapie angepasst werden. Die Applikation erfolgt in der Regel ein- bis mehrmals wöchentlich, gegebenenfalls mit Verteilung der Gesamtdosis auf mehrere Injektionsstellen. Beobachtungsdaten aus dem Zentrum des Verfassers zeigen, dass die Mehrheit der unter subkutanen Immunglobulinen behandelten CIDP Patienten nach 12 Monaten klinisch stabil bleibt (84 %), die Therapie insgesamt gut verträgt und häufig bevorzugt [8]. Ein relevanter Anteil der CIDP Patienten (31 %) benötigt jedoch eine Dosiserhöhung, die dann eine Fortführung der Therapie ermöglicht. Nebenwirkungen der SCIG-Therapie sind überwiegend lokal und mild. Häufig treten Rötungen, Schwellungen, Druckschmerzen oder Juckreiz an den Injektionsstellen auf, die meist vorübergehend sind. Systemische Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen werden insgesamt seltener beobachtet als unter intravenösen Immunglobulinen (IVIg). Durch eine schrittweise Aufdosierung, einen Wechsel der Injektionsstellen und eine Anpassung der Infusionsrate lässt sich die Verträglichkeit in der Regel weiter verbessern. In wenigen Fällen muss die Therapie jedoch aufgrund einer ausgeprägten Unverträglichkeit an der Injektionsstelle beendet werden.	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. T. Skripuletz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Insgesamt bietet die Behandlung mit subkutanen Immunglobulinen für viele Patienten mit CIDP eine wirksame Therapieoption und geht mit einer größeren Unabhängigkeit und Flexibilität im Alltag einher. <u>Plasmaaustauschverfahren (Plasmapherese, Immunadsorption)</u> Die Plasmapherese stellt neben Glukokortikoiden und Immunglobulinen die dritte etablierte Säule in der Behandlung der CIDP dar [5]. Ihre Wirksamkeit wurde in kleineren Studien gezeigt. Direkte Vergleichsstudien mit Immunglobulinen liegen jedoch nicht vor. Plasmaaustausch kommt vor allem bei Patienten mit rasch fortschreitender Erkrankung zum Einsatz, die sich trotz laufender Therapie mit Immunglobulinen oder Glukokortikoiden klinisch deutlich verschlechtern. Bei schwer verlaufender oder rasch progredienter CIDP mit ausgeprägter Behinderung, etwa bereits bestehender Bettlägerigkeit, kann die Plasmapherese auch als primäre Therapie eingesetzt werden. Dies beruht auf der in der klinischen Praxis verbreiteten Annahme, dass der therapeutische Effekt des Plasmaaustausches in dieser Situation möglicherweise etwas ausgeprägter oder rascher einsetzt als der von Immunglobulinen. Üblicherweise wird die Behandlung der CIDP im Anschluss mit Immunglobulinen, Glukokortikoiden oder einer Kombination beider Verfahren fortgeführt.	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. T. Skripuletz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Bei der Plasmapherese wird in der Regel ein großlumiger venöser Zugang, meist in eine zentrale Vene, angelegt. Über ein externes Gerät wird anschließend das Blut in Blutzellen und Plasma getrennt, und das entfernte Plasma wird durch Humanalbumin oder Frischplasma ersetzt und dem Kreislauf wieder zugeführt. Durch den Plasmaaustausch werden nicht nur krankheitsrelevante Immunglobuline entfernt, sondern auch weitere entzündungsrelevante Faktoren wie Immunkomplexe, Komplementbestandteile und Zytokine. Eine Alternative zur Plasmapherese stellt die selektive Immunadsorption dar. Hierbei wird das Blutplasma über spezielle Adsorber geleitet, an deren Oberfläche krankheitsrelevante Immunglobuline gebunden werden. Das so gereinigte Plasma wird anschließend dem Kreislauf wieder zugeführt. Je nach Schwere der Erkrankung werden im Rahmen eines Behandlungszyklus meist 5–10 Sitzungen (Plasmapherese oder Immunadsorption) durchgeführt. Die Wahl des Verfahrens hängt in der Praxis vor allem von der lokalen Verfügbarkeit, der Erfahrung des Behandlungsteams und der individuellen Situation des Patienten ab. Als Dauertherapie eignet sich die Plasmapherese nur in Ausnahmefällen, da viele Patienten bereits nach wenigen Wochen erneut klinische Symptome entwickeln und weitere Zyklen notwendig werden. Zudem sind der organisatorische Aufwand, die Notwendigkeit eines großlumigen venösen Zugangs und Risiken wie Katheterkomplikationen zu berücksichtigen. Am Zentrum des Verfassers wird die Plasmapherese vor allem bei schweren Verläufen mit ausgeprägter	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. T. Skripuletz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Funktionseinschränkung oder bei fehlendem Ansprechen auf Glukokortikoide und Immunglobuline eingesetzt, in der Regel im Rahmen eines zeitlich begrenzten Behandlungszyklus. Insgesamt stellen Plasmapherese und Immunadsorption für ausgewählte Patienten mit CIDP eine wichtige therapeutische Option dar, insbesondere bei schweren oder therapierefraktären Verläufen. Beide Verfahren gehen jedoch mit einem erheblichen organisatorischen Aufwand, der Notwendigkeit eines großlumigen venösen Zugangs und potenziellen Nebenwirkungen einher, sodass sie nur bei sehr wenigen Patienten als Dauertherapie eingesetzt werden. <u>Efgartigimod</u> Efgartigimod ist ein FcRn-Antagonist. Durch die Blockade des neonatalen Fc-Rezeptors wird der Abbau von Immunglobulin G beschleunigt, sodass sowohl das gesamte IgG als auch krankheitsrelevante Autoantikörper im Serum reduziert werden. In der ADHERE Studie konnte bei Patienten mit CIDP gezeigt werden, dass eine Behandlung mit subkutan verabreichtem Efgartigimod bei ansprechenden Patienten das Risiko für klinische Rückfälle im Vergleich zu Placebo reduziert [9]. Auf Grundlage dieser Studiendaten wurde Efgartigimod in Form einer subkutanen Injektion von der EMA im Juni 2025 als Monotherapie für erwachsene Patienten mit progredienter oder rezidivierend aktiver CIDP zugelassen, bei denen zuvor eine Behandlung mit Glukokortikoiden oder Immunglobulinen erfolgt ist.	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. T. Skripuletz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Nebenwirkungen von Efgartigimod betreffen vor allem ein erhöhtes Risiko für Infektionen der oberen Atemwege, Harnwegsinfekte, Kopfschmerzen sowie laborchemische Veränderungen mit Abfall der IgG-Spiegel und teilweise auch der Leukozytenzahlen. Die meisten dieser Ereignisse waren in den Studien leicht bis moderat ausgeprägt. Wichtig ist eine klinische Überwachung auf Infektionszeichen und gegebenenfalls eine Therapiepause bei akuten Infektionen. Der Verfasser dieser Stellungnahme verfügt bereits über Erfahrung mit Efgartigimod, da die Substanz seit 2022 für die Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis bei Erwachsenen mit Anti-AChR-Antikörpern zugelassen ist und dort regelmäßig eingesetzt wird. Zudem liegen erste Erfahrungen in der Behandlung der CIDP vor. Seit Juni wird Efgartigimod am Zentrum des Verfassers bei einer wachsenden Zahl von Patienten eingesetzt, wenn auch bislang noch nicht über sehr lange Behandlungszeiträume. Eine Besonderheit von Efgartigimod besteht darin, dass ansprechende Patienten häufig bereits innerhalb der ersten vier Wochen eine klinische Besserung zeigen. Bei einem Teil der Patienten kann sich die Besserung noch im zweiten Monat zeigen. Spätestens innerhalb von drei Monaten sollte jedoch eine relevante Verbesserung eingetreten sein. Bleibt diese aus, wird von einer fehlenden Wirksamkeit ausgegangen und die Therapie in der Regel beendet, mit Rückkehr zu der zuvor eingesetzten Behandlung. Nach aktueller Empfehlung, die der Verfasser teilt, sollte eine Umstellung auf Efgartigimod deshalb spätestens nach drei Monaten	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. T. Skripuletz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
wieder rückgängig gemacht werden, wenn bis dahin kein klinisch erkennbarer Nutzen eingetreten ist. Insgesamt stellt Efgartigimod für ausgewählte Patienten mit CIDP eine zusätzliche Therapieoption dar, insbesondere bei unzureichendem Ansprechen auf Glukokortikoide oder Immunglobuline oder bei relevanten Nebenwirkungen dieser etablierten Therapien. <u>Versorgungsalltag</u> Die Versorgung von PatientInnen mit CIDP ist aufgrund der Heterogenität der Erkrankung und ihrer Verlaufsformen komplex. Im Versorgungsalltag stehen mehrere etablierte Therapieoptionen zur Verfügung: Glukokortikoide, intravenöse und subkutane Immunglobuline sowie in ausgewählten Fällen Plasmaaustauschverfahren (Plasmapherese, Immunadsorption). Seit Kurzem kommt mit Efgartigimod zusätzlich eine neue Therapie hinzu. Die Auswahl und Abfolge dieser Medikamente erfolgt stufenweise und orientiert sich am individuellen Ansprechen, der Verträglichkeit, den Begleiterkrankungen und den organisatorischen Rahmenbedingungen und erfordert dabei häufig eine individuelle Herangehensweise. Im Versorgungsalltag wird angestrebt, Glukokortikoide als erste Therapie einzusetzen. Nur ein kleiner Teil der Patienten verbleibt jedoch langfristig auf einer Glukokortikoidtherapie, da einerseits bei vielen Patienten das Ansprechen nicht ausreichend ist und andererseits bei gutem Ansprechen die Nebenwirkungen einer Dauertherapie limitierend	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. T. Skripuletz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
wirken. Intravenöse Immunglobuline werden in der Regel mit einer Initialdosis begonnen und anschließend in individuellen Abständen als Erhaltungstherapie fortgeführt. Bei stabilem Verlauf kann die Therapie auf subkutane Immunglobuline umgestellt werden, die in kleineren Dosen ein- bis mehrmals wöchentlich zu Hause appliziert werden und so eine langfristige, alltagskompatible Erhaltungstherapie ermöglichen. Plasmaaustauschverfahren wie Plasmapherese oder Immunadsorption kommen vor allem bei schweren oder therapierefraktären Verläufen zum Einsatz und werden meist im Rahmen zeitlich begrenzter Zyklen angewendet. Efgartigimod als neue Therapieoption bietet die Möglichkeit, bei unzureichendem Ansprechen oder bei Nebenwirkungen unter Glukokortikoiden oder Immunglobulinen eingesetzt zu werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. T. Skripuletz

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Grimm A, Baum P, Klehmet J, Lehmann HC, Pitarokoili K, **Skripuletz T**, Schmidt J, Yoon MS, Sommer C. DGNeurologie 2022 ;5: 114–125.
2. Dyck PJ, O'Brien PC, Oviatt KF, Dinapoli RP, Daube JR, Bartleson JD, Mokri B, Swift T, Low PA, Windebank AJ. Prednisone improves chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy more than no treatment. Ann Neurol 1982;11:136–41.
3. van Schaik I N, Eftimov F, van Doorn PA, Brusse E, van den Berg LH, van der Pol WL, Faber CG, van Oostrom JCH, Vogels OJM, Hadden RDM, Kleine BU, van Norden AGW, Verschuuren JG M, Dijkgraaf MGW, Vermeulen M. Pulsed high-dose dexamethasone versus standard prednisolone treatment for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (PREDICT study): a double-blind, randomised, controlled trial. Lancet Neurol 2010;9:245–53.
4. Nobile-Orazio E, Cocito D, Jann S, et al. Intravenous immunoglobulin versus intravenous methylprednisolone for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: A randomised controlled trial. Lancet Neurol 2012;11:493–502.
5. Gingele S, Seeliger T, **Skripuletz T**. Therapien bei der chronisch inflammatorischen demyelinisierenden Polyneuropathie. Nervenheilkunde 2020;39:397-403.
6. Gingele S, Koch M, Saporilla AC, Körner GM, von Hörsten J, Gingele M, Seeliger T, Hümmert MW, Neyazi A, Stangel M, **Skripuletz T**. Switch from intravenous to subcutaneous immunoglobulin IgPro20 in CIDP patients – a prospective observational study under real-world conditions. Ther Adv Neurol Disord 2021;14:17562864211009100.
7. van Schaik IN, Bril V, van Geloven N, Hartung HP, Lewis RA, Sobue G, Lawo JP, Praus M, Mielke O, Durn BL, Cornblath DR, Merkies ISJ, PATH study group. Subcutaneous immunoglobulin for maintenance treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (PATH): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Neurol 2018;17:35–46.
8. Gingele S, Saporilla Pietschmann AC, Jendretzky KF, Koch M, Körner GM, Siemer JM, Konen FF, Hümmert MW, Salge F, von Hörsten J, Seeliger T, Körner S, **Skripuletz T**. Switch from Intravenous to Subcutaneous Immunoglobulin in CIDP and MMN: 12 Months Results from an Observational Study. Neurol Ther 2025; online ahead of print.
9. Allen JA, Lin J, Basta I, Dysgaard T, Eggers C, Guptill JT, Gwathmey KG, Hewamadduma C, Hofman E, Hussain YM, Kuwabara S, Le Masson G, Leyboldt F, Chang T, Lipowska M, Lowe M, Lauria G, Querol L, Simu MA, Suresh N, Tse A, Ulrichs P, Van Hoorick B, Yamasaki R, Lewis RA, van Doorn PA; ADHERE Study Group. Safety, tolerability, and efficacy of subcutaneous efgartigimod in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ADHERE): a multicentre, randomised-withdrawal, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet Neurol. 2024;23:1013-1024.

5.10 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Datum	24. November 2025
Stellungnahme zu	Efgartigimod alfa (chronisch-entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie), Nr. 2124, A25-95, Version 1.0, Stand: 30.10.2025
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Einleitung</u> Die CIDP (chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie) ist eine Autoimmunerkrankung, die sich gegen die Myelinschicht peripherer Nerven richtet. Im Verlauf kann es zu einer sekundären axonalen Degeneration kommen. Typische Symptome der CIDP sind eine symmetrische distale und proximale Muskelschwäche der oberen und unteren Extremitäten, Sensibilitätsstörungen an mindestens zwei Extremitäten sowie eine Hyp- oder Areflexie. Patientinnen und Patienten mit einer CIDP-Variante können rein sensible oder rein motorische Symptome in einer atypischen Lokalisation aufweisen. Bei einer CIDP entwickelt sich die Symptomatik im Unterscheid zum Guillain-Barré-Syndrom langsam progredient über mindestens acht Wochen (1). Zur Beurteilung der Symptomatik kann der Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT)-Score herangezogen werden. <u>Arzneimittel</u> Efgartigimod alfa ist seit dem 19.06.2025 zugelassen als Monotherapie bei progredienter oder rezidivierender aktiver CIDP nach vorheriger Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen. Seit 2022 ist Efgartigimod alfa außerdem zugelassen zur Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis. Efgartigimod alfa ist ein humanisiertes IgG1-Fc-Fragment, das an den neonatalen Fc-Rezeptor bindet und dessen Wechselwirkung mit IgG hemmt. Hierdurch wird das IgG-Recycling reduziert und IgG vermehrt intrazellulär abgebaut.	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
IQWiG Dossier- bewertung S. I.11–12	<u>Fragestellung der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u> Der Zusatznutzen von Efgartigimod alfa wird bewertet bei Erwachsenen mit CIDP. Die genaue Fragestellung der Nutzenbewertung sowie die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt. Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Efgartigimod alfa <table><tr><th>Indikation</th><th>Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th></tr><tr><td>Erwachsene mit progredienter oder rezidivierender aktiver chronisch-entzündlicher demyelinisierender Polyneuropathie nach vorheriger Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen</td><td>Immunglobuline oder Kortikosteroide^b</td></tr></table> a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). b. Hinweise des G-BA: • Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm, die nach Behandlung mit Immunglobulinen oder Kortikosteroiden einen aktiven Krankheitsverlauf aufweisen, sollen einen Wechsel auf die jeweils andere zur Verfügung stehende Therapieoption erhalten, sofern angezeigt. • Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie, sofern noch die Option einer Therapieoptimierung besteht, entspricht nicht der ZVT. • Die Plasmapherese wird nicht als regelhafte ZVT angesehen, jedoch kann diese im Einzelfall als Akuttherapie und bei Versagen von Immunglobulinen und Kortikosteroiden für Patientinnen und Patienten mit chronisch-entzündlicher demyelinisierender Polyneuropathie eine Therapieoption darstellen. Die S2e-Leitlinie (2) der Deutschen Gesellschaft für Neurologie zur Therapie akuter und chronischer immunvermittelter Neuropathien von 2018 ist im März 2023 abgelaufen und befindet sich in Überarbeitung. Maßgeblich für den deutschen Versorgungskontext ist deshalb die Leitlinie (3) der European Academy of Neurology und der internationalen	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Erwachsene mit progredienter oder rezidivierender aktiver chronisch-entzündlicher demyelinisierender Polyneuropathie nach vorheriger Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen	Immunglobuline oder Kortikosteroide ^b	Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a					
Erwachsene mit progredienter oder rezidivierender aktiver chronisch-entzündlicher demyelinisierender Polyneuropathie nach vorheriger Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen	Immunglobuline oder Kortikosteroide ^b					

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Peripheral Nerve Society von 2021. Diese Leitlinie nennt als Erstlinientherapien der CIDP Kortikosteroide und Immunglobuline. Beide Therapien werden als insgesamt gleichwertig eingeschätzt. Ein Cochrane Review von 2024 (4) bestätigte die Wirksamkeit und annähernde Gleichwertigkeit beider Behandlungsverfahren, bei allerdings dürrtiger Datenlage in der Langzeittherapie. Nur wenn beide Erstlinientherapien unwirksam oder kontraindiziert sind, empfiehlt die Europäische Leitlinie Plasmapheresen oder eine immunsuppressive Therapie mit Cyclophosphamid, Ciclosporin oder Rituximab. Die Evidenz zu diesen Immunsuppressiva ist gering, da lediglich Fallserien vorliegen. Zusammenfassend entspricht aus Sicht der AkdÄ die vom G-BA festgelegte ZVT dem aktuellen Versorgungsstandard in Deutschland.	
IQWiG Dossier- bewertung S. I.13–I.16 Dossier pU Modul 4A S. 72–89	<u>Eingeschlossene Studien</u> Der pharmazeutische Unternehmer (pU) zieht für die Bewertung des Zusatznutzens die randomisierte, placebokontrollierte Studienphase von ADHERE (Phase B) heran. In die Studie ADHERE wurden Patienten mit CIDP und mindestens geringer Behinderung (mindestens 2/10 Punkte auf der INCAT-Skala) eingeschlossen. Die Gesamtpopulation umfasst sowohl Patienten, die zuvor eine Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen erhalten hatten, als auch therapienaive Patienten. Die für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation (im Dossier pU Modul4A als „ProReAcT“ – progressive or relapsing, active and treated – bezeichnet) umfasst laut pU Patienten mit aktiver CIDP und vorausgehender Kortikosteroid- oder Immunglobulin-Behandlung. Die folgenden Angaben beziehen sich auf diese Teilpopulation. Nach Studieneinschluss in ADHERE mussten die Teilnehmer ihre bisherige CIDP-Behandlung absetzen. Trat innerhalb von zwölf Wochen eine	Bei der Studie ADHERE handelt es sich um eine mehrphasige Phase-II-Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Efgartigimod alfa zur Behandlung der CIDP. In der ersten, offenen, einarmigen Phase (Stage A) wurden alle Patientinnen und Patienten mit Efgartigimod alfa behandelt. In der anschließenden, doppelblinden, randomisierten und kontrollierten Phase (Stage B) erhielten die Patientinnen und Patienten Efgartigimod alfa oder Placebo. Primärer Endpunkt der kontrollierten Phase (Stage B) war die Zeit bis zur ersten klinischen Verschlechterung gemessen anhand des adjustierten Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) Scores. Zudem wurden weitere Endpunkte der Kategorie Morbidität sowie Nebenwirkungen erhoben. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer gemäß den Kriterien der European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society (EFNS/PNS)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	klinische Verschlechterung der CIDP auf, konnten die Teilnehmer in die einarmige offene Phase A übergehen. In der Studienphase A erhielten alle Teilnehmer einmal wöchentlich Efgartigimod alfa (ProReAcT-Teilpopulation in Phase A: n = 139). Wenn sich die CIDP hierunter bis Woche 12 in zwei aufeinanderfolgenden Wochen klinisch verbesserte, war eine Teilnahme an Phase B möglich. Zur Beurteilung der Symptomatik wurden der adjustierte INCAT-Score (siehe Dossier pU Modul 4A, S.105), die Inflammatory Rasch-built Overall Disability Scale (I-RODS, siehe Dossier pU Modul 4A, S.112) und die mittlere Griffkraft (siehe Dossier pU Modul 4A, S.119) eingesetzt. In der Phase B wurden die Teilnehmer 1:1 zu Efgartigimod alfa oder Placebo randomisiert (ProReAcT-Teilpopulation in Phase B: n = 95). Die Studienphase B endete ereignisgesteuert bei Auftreten von 88 Ereignissen des primären Endpunktes (Anstieg ≥ 1 Punkt des adjustierten INCAT-Scores). Die Behandlungsdauer in Phase B betrug in der ProReAcT-Teilpopulation im Median 23 Wochen im Efgartigimod-alfa-Arm und fünf Wochen im Placebo-Arm. <u>Patientencharakteristika</u> Tabelle 2 gibt einen Überblick über die Charakteristika der ProReAcT-Population. Es wurden etwas mehr Männer als Frauen eingeschlossen. Die untersuchten Patienten waren im Mittel etwa 50 Jahre alt und litten durchschnittlich 3–4 Jahre an einer CIDP. Überwiegend wurden die Kriterien einer typischen CIDP erfüllt. Etwa ein Drittel der Patienten war mit Kortikosteroiden vorbehandelt und etwa zwei Drittel mit Immunglobulinen. Der Anteil europäischer Patienten lag bei etwa 40 %.	wahrscheinlichen bzw. definitiven progredienten oder rezidivierenden CIDP. Darüber hinaus musste die CIDP-Diagnose von einem unabhängigen Experten-Komitee bestätigt werden und die Erwachsenen einen CIDP-Disease-Activity-Status-Wert von ≥ 2 aufweisen. Es wurden sowohl Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die zuvor eine Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen erhalten haben, als auch therapienaive Patientinnen und Patienten. Während einer Run-In-Phase mussten alle vorbehandelten Patientinnen und Patienten ihre vorherige Therapie absetzen. Patientinnen und Patienten, die innerhalb von 12 Wochen eine klinische Verschlechterung aufwiesen, konnten in die einarmige Phase (Stage A) übergehen. Therapienaive Patientinnen und Patienten konnten direkt in die einarmige Phase (Stage A) übergehen, sofern bei ihnen innerhalb von 3 Monaten vor Studieneinschluss eine klinische Verschlechterung gegenüber einem innerhalb von 6 Monaten vor Studieneinschluss erhobenem Vergleichswert vorlag. In der einarmigen Phase (Stage A) erhielten die Patientinnen und Patienten Efgartigimod alfa. Patientinnen und Patienten, die eine bestätigte klinische Verbesserung aufwiesen, wurden in die kontrollierte Phase (Stage B) aufgenommen. In der kontrollierten Phase (Stage B) wurden die Erwachsenen 1:1 randomisiert und erhielten eine wöchentliche Behandlung mit Efgartigimod alfa oder Placebo. Im Interventions- und Kontrollarm durfte keine gegen die CIDP gerichtete Therapie, beispielsweise Kortikosteroide, Immunglobuline oder Plasmapherese, eingesetzt werden. Patientinnen und Patienten, die eine klinische

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																											
	Tabelle 2: Patientencharakteristika in der Studienphase B von ADHERE (ProReAcT-Population) <table> <tr> <th></th><th>Efgartigimod alfa n = 48</th><th>Placebo n = 47</th></tr> <tr> <td>Alter (MW)</td><td>54 Jahre</td><td>49 Jahre</td></tr> <tr> <td>männliches Geschlecht</td><td>62 %</td><td>68 %</td></tr> <tr> <td>Zeit seit CIDP-Diagnose (MW)</td><td>3 Jahre</td><td>4 Jahre</td></tr> <tr> <td>typische CIDP</td><td>92 %</td><td>85 %</td></tr> <tr> <td>progrediente CIDP</td><td>48 %</td><td>45 %</td></tr> <tr> <td>INCAT-Score Baseline Phase B (MW)</td><td>3,25</td><td>3,00</td></tr> <tr> <td>Vorbehandlung mit Kortikosteroiden</td><td>31 %</td><td>36 %</td></tr> <tr> <td>Vorbehandlung mit Immunglobulinen</td><td>69 %</td><td>64 %</td></tr> </table> CIDP: chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie; INCAT: Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment; MW: Mittelwert; ProReAcT: progressive or relapsing, active and treated (Patienten mit progredienter oder rezidivierender aktiver CIDP und vorheriger CIDP-Behandlung)		Efgartigimod alfa n = 48	Placebo n = 47	Alter (MW)	54 Jahre	49 Jahre	männliches Geschlecht	62 %	68 %	Zeit seit CIDP-Diagnose (MW)	3 Jahre	4 Jahre	typische CIDP	92 %	85 %	progrediente CIDP	48 %	45 %	INCAT-Score Baseline Phase B (MW)	3,25	3,00	Vorbehandlung mit Kortikosteroiden	31 %	36 %	Vorbehandlung mit Immunglobulinen	69 %	64 %	Verschlechterung aufwiesen oder die Woche 48 absolvierten, konnten in eine Open-Label-Extensionsstudie wechseln.
	Efgartigimod alfa n = 48	Placebo n = 47																											
Alter (MW)	54 Jahre	49 Jahre																											
männliches Geschlecht	62 %	68 %																											
Zeit seit CIDP-Diagnose (MW)	3 Jahre	4 Jahre																											
typische CIDP	92 %	85 %																											
progrediente CIDP	48 %	45 %																											
INCAT-Score Baseline Phase B (MW)	3,25	3,00																											
Vorbehandlung mit Kortikosteroiden	31 %	36 %																											
Vorbehandlung mit Immunglobulinen	69 %	64 %																											
IQWiG Dossier- bewertung S. I.16–I.19 Dossier pU Modul 4A S. 89–90	Eignung der Studien zur Nutzenbewertung Der pU stützt sich in seiner Argumentation in erster Linie auf die Studienphase B von ADHERE. In Phase B wird geprüft, ob nach klinischem Ansprechen auf Efgartigimod alfa die Therapiefortsetzung im Vergleich zu einem Therapieabbruch das Rückfallrisiko verringert. Dieses Studiendesign erlaubt keine Aussage dazu, ob Patienten mit Kortikosteroid- oder Immunglobulin-Vorbehandlung von einem Wechsel zu Efgartigimod alfa profitieren. Zudem ist die Beobachtungsdauer insbesondere für die Kontrollgruppe sehr kurz. In der Primärpublikation der Studie ADHERE (5) wird entsprechend auch korrekt festgestellt, dass auf der Datenbasis von ADHERE die langfristige Wirksamkeit von Efgartigimod nicht beurteilt	<u>Limitationen der Studie ADHERE</u> Als zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Indikation wurden Kortikosteroide oder Immunglobuline bestimmt. In der kontrollierten Phase (Stage B) der Studie ADHERE erhielten die Patientinnen und Patienten im Kontrollarm jedoch ausschließlich Placebo. Folglich ist die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie ADHERE nicht umgesetzt. Gemäß der Fachinformation von Efgartigimod alfa sollte bei Patientinnen und Patienten, die von ihrer derzeitigen CIDP-Therapie umgestellt werden, die Behandlung mit Efgartigimod																											

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	werden kann und dass unklar ist, welchen Stellenwert Efgartigimod im Vergleich zu anderen Therapieoptionen hat („Further studies are needed to provide data on the longer-term effects of efgartigimod alfa and how it compares with currently available treatment options.“). Die Studienphase A untersucht grundsätzlich eine klinisch relevante Fragestellung, nämlich das Ansprechen auf Efgartigimod alfa nach einer Vortherapie mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen. Die Übertragbarkeit auf die Versorgung ist dadurch eingeschränkt, dass entgegen der Fachinformation die Behandlung mit Efgartigimod alfa nicht unmittelbar nach Beendigung der Vortherapie, sondern erst nach einer klinisch relevanten Verschlechterung der CIDP begonnen wurde. Die Ergebnisse der Studienphase A können – auch nach Einschätzung des pU – aufgrund methodischer Mängel nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden: Die Ergebnissicherheit ist erheblich eingeschränkt durch das unkontrollierte, unverblindete Design bei gleichzeitiger Erhebung subjektiver bzw. von der Mitarbeit des Patienten abhängiger Endpunkte. Wie Katz et al. (6) erläutern, wird eine Verzerrung zusätzlich dadurch begünstigt, dass eine relevante Rate an Fehldiagnosen der CIDP anzunehmen ist (Diskrepanzrate von 50 % zwischen den Untersuchern beim Screening) und dass Anreize für die Teilnehmer bestehen, einen bestimmten Endpunkt zu erreichen (Verschlechterung in der Run-in-Phase und Ansprechen in Phase A als Bedingung für die Teilnahme an der Extensionsstudie). Zusammenfassend schließt sich die AkdÄ der Einschätzung des IQWiG an, dass die Studie ADHERE für die Nutzenbewertung ungeeignet ist.	alfa vorzugsweise eingeleitet werden, bevor die klinische Wirkung dieser vorherigen Therapien nachzulassen beginnt. Eine Run-In-Phase, wie sie in der Studie ADHERE durchgeführt wurde, bei der vor Therapiebeginn mit Efgartigimod alfa die bisherige CIDP-Therapie abgesetzt wird und eine klinische Verschlechterung der CIDP eintreten muss, ist zur Feststellung des Aktivitätsstatus zwar nachvollziehbar, jedoch gemäß Fachinformation nicht vorgesehen. Des Weiteren wurden alle Patientinnen und Patienten, die aus der einarmigen Phase (Stage A) in die kontrollierte Phase (Stage B) wechselten, in der einarmigen Phase bereits mit Efgartigimod alfa behandelt. Demzufolge entsprechen die Patientinnen und Patienten aus der kontrollierten, randomisierten Phase (Stage B) nicht der Patientenpopulation des zugelassenen Anwendungsgebietes von Efgartigimod alfa, welches Erwachsene mit progredienter oder rezidivierender aktiver CIDP nach vorheriger Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen umfasst. Zudem konnten nur diejenigen Patientinnen und Patienten in die kontrollierte Phase (Stage B) übergehen, die in der einarmigen Phase (Stage A) eine klinische Verbesserung unter der Behandlung mit Efgartigimod zeigten, sodass eine Selektion stattfand. <u>Fazit</u> Insgesamt sind die vorgelegten Daten nicht geeignet, einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen. Ein Zusatznutzen von Efgartigimod alfa zur Behandlung von Erwachsenen mit progredienter oder

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)								
		rezidivierender aktiver chronisch-entzündlicher demyelinisierender Polyneuropathie (CIDP) nach vorheriger Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen ist daher nicht belegt.								
Dossier pU Modul 4A S. 90–222	Endpunkte In die randomisierte Studienphase B von ADHERE wurden nur Patienten eingeschlossen, die in Phase A klinisch auf Efgartigimod alfa angesprochen hatten. Primärer Endpunkt von Phase B war die Zeit bis zum Rückfall (operationalisiert als Anstieg ≥ 1 Punkt des adjustierten INCAT [aINCAT]). Unter einer fortgesetzten Therapie mit Efgartigimod alfa erlitten die Patienten signifikant später einen Rückfall als nach einem Therapiestopp. Da aus Sicht der AkdÄ die Studiendaten aus ADHERE ungeeignet zur Nutzenbewertung sind (siehe oben), wird auf die Ergebnisse hinsichtlich sekundärer Endpunkte nicht eingegangen. Tabelle 3: Primärer Endpunkt der Phase B der Studie ADHERE in der ProReAct-Teilpopulation <table><tr><th></th><th>Efgartigimod alfa n = 48</th><th>Placebo n = 47</th><th>HR (95 % CI) p-Wert</th></tr><tr><td>klinische Verschlechterung (Anstieg ≥ 1 Punkt des aINCAT)</td><td>27 %</td><td>68 %</td><td>0,27 (0,138–0,523) p < 0,0001</td></tr></table> aINCAT: adjusted Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment; HR: Hazard Ratio In Phase B der Studie ADHERE traten in der ProReAct-Teilpopulation mehr unerwünschte Ereignisse (UE) unter Efgartigimod alfa auf als unter Placebo (75 % vs. 57 %). Diese Häufung von UE betraf insbesondere Infektionen (44		Efgartigimod alfa n = 48	Placebo n = 47	HR (95 % CI) p-Wert	klinische Verschlechterung (Anstieg ≥ 1 Punkt des aINCAT)	27 %	68 %	0,27 (0,138–0,523) p < 0,0001	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Insgesamt sind die vorgelegten Daten nicht geeignet, einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen. Ein Zusatznutzen von Efgartigimod alfa zur Behandlung von Erwachsenen mit progredienter oder rezidivierender aktiver chronisch-entzündlicher demyelinisierender Polyneuropathie (CIDP) nach vorheriger Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen ist daher nicht belegt.
	Efgartigimod alfa n = 48	Placebo n = 47	HR (95 % CI) p-Wert							
klinische Verschlechterung (Anstieg ≥ 1 Punkt des aINCAT)	27 %	68 %	0,27 (0,138–0,523) p < 0,0001							

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	% vs. 34 %) und Injektionsreaktionen (31 % vs. 6 %). Schwere UE waren selten und nicht gehäuft unter Efgartigimod alfa. Ergänzend werden durch den pU die Ergebnisse der offenen, unkontrollierten Studienphase A von ADHERE vorgelegt. Studienteilnehmer, die in der Run-in-Phase nach Absetzen ihrer bisherigen Medikation einen Rückfall erlitten, erhielten in Phase A offen Efgartigimod alfa. 68 % der Teilnehmer der ProReAcT-Teilpopulation sprachen in Phase A klinisch auf Efgartigimod alfa an (Details zur Operationalisierung der „klinischen Verbesserung“ siehe Dossier pU Modul 4A, S. 99f.). Wie oben erläutert, besteht aufgrund des Studiendesigns ein hohes Verzerrungsrisiko. Auffällig ist jedoch, dass mit Immunglobulin vorbehandelte Patienten deutlich häufiger die Studie abbrachen als mit Kortikosteroid vorbehandelte Patienten oder therapienaive Patienten (in der Gesamtpopulation 33 % vs. 13 % vs. 9 %, keine Angaben zur ProReAcT-Teilpopulation). Die häufigsten Gründe für den Studienabbruch waren dabei fehlende Wirksamkeit und das Auftreten von UE. Eine Fallserie (7) weist ebenfalls auf ein erhöhtes Umstellungsrisiko bei Vorbehandlung mit Immunglobulinen hin: Bei vier von neun mit Immunglobulin vorbehandelten Patienten verschlechterte sich die Symptomatik nach einem Wechsel auf Efgartigimod alfa klinisch relevant. Nach Einschätzung der Autoren war das Ausmaß der Verschlechterung größer als es bei einer bloßen Beendigung der Immunglobulin-Therapie zu erwarten gewesen wäre. Der Abstand zwischen der letzten Immunglobulin-Gabe und dem Beginn von Efgartigimod alfa lag bei diesen Patienten zwischen zwölf und 42 Tagen und war damit kürzer als in der Studie ADHERE. Aus Sicht der AkdÄ lassen sich aktuell die Risiken einer Umstellung auf Efgartigimod alfa bei mit Immunglobulin vorbehandelten Patienten nicht beurteilen. Diese Einschätzung teilen auch die Autoren der	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zulassungsstudie ADHERE (5): „The optimal approach to transition a patient from IgG therapy to subcutaneous efgartigimod PH20 is yet to be determined.“	
IQWiG Dossier- bewertung S. I.13–I.14 Dossier pU Modul 4A S. 116–122	<u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u> Wie oben dargelegt, untersucht Phase B der Studie ADHERE keine für die Nutzenbewertung relevante Fragestellung. Phase A der Studie ADHERE kann aufgrund des erheblichen Verzerrungsrisikos durch das unkontrollierte, unverblindete Design nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Da keine geeigneten Studiendaten vorgelegt wurden, ist nach Einschätzung der AkdÄ der Zusatznutzen von Efgartigimod alfa nicht belegt. Darüber hinaus besteht das Risiko eines zusätzlichen Schadens für eine Subgruppe der Zielpopulation (Patienten, die mit Immunglobulinen vorbehandelt wurden).	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Insgesamt sind die vorgelegten Daten nicht geeignet, einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen. Ein Zusatznutzen von Efgartigimod alfa zur Behandlung von Erwachsenen mit progredienter oder rezidivierender aktiver chronisch-entzündlicher demyelinisierender Polyneuropathie (CIDP) nach vorheriger Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen ist daher nicht belegt.
	<u>Fazit</u> Die AkdÄ schließt sich der Einschätzung des IQWiG an, dass der Zusatznutzen von Efgartigimod alfa bei Erwachsenen mit progredienter oder rezidivierender aktiver CIDP nach vorheriger Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen nicht belegt ist. Aufgrund der Hinweise auf ein erhöhtes Schadenspotential bei mit Immunglobulin vorbehandelten Patienten wäre aus Sicht der AkdÄ eine erneute Nutzenbewertung sinnvoll, nachdem der pU systematisch Daten zur Sicherheit von Efgartigimod alfa, einschließlich Verschlechterung der CIDP-Symptomatik in der klinischen Anwendung erhoben hat. Dabei sollten Patienten im Hinblick auf die Vorbehandlung stratifiziert werden (Steroide bzw. Immunglobuline).	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Insgesamt sind die vorgelegten Daten nicht geeignet, einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen. Ein Zusatznutzen von Efgartigimod alfa zur Behandlung von Erwachsenen mit progredienter oder rezidivierender aktiver chronisch-entzündlicher demyelinisierender Polyneuropathie (CIDP) nach vorheriger Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen ist daher nicht belegt.

Literatur

1. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. S1-Leitlinie Leitlinie Diagnostik bei Polyneuropathien: https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-067I_S1_Diagnostik-Polyneuropathien_2025-08.pdf (letzter Zugriff: 12. November 2025). Langversion, Version 6.1, Stand: April; 2024 AWMF-Registernummer: 030/067.
2. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. S2e-Leitlinie Leitlinie Therapie akuter und chronischer immunvermittelter Neuropathien und Neuritiden: https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-130I_S2e_Neuropathien_Neuritiden_2019-03-abgelaufen.pdf (letzter Zugriff: 12. November 2025). Langversion, Version 3.1, gültig bis 31.03.2023, Stand: April; 2018 AWMF-Registernummer: 030/130.
3. van den Bergh PYK, van Doorn PA, Hadden RDM, Avau B, Vankrunkelsven P, Allen JA et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society: guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint task force-second revision. *Eur J Neurol* 2021; 28(11):3556–83. doi: 10.1111/ene.14959.
4. Bus SR, Haan RJ de, Vermeulen M, van Schaik IN, Eftimov F. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2024; 2(2):CD001797. doi: 10.1002/14651858.CD001797.pub4.
5. Allen JA, Lin J, Basta I, Dysgaard T, Eggers C, Gupthill JT et al. Safety, tolerability, and efficacy of subcutaneous efgartigimod in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ADHERE): a multicentre, randomised-withdrawal, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2024; 23(10):1013–24. doi: 10.1016/S1474-4422(24)00309-0.
6. Katz J, Jenkins L, Saperstein D. Unresolved issues with efgartigimod in CIDP, and broader concerns for future trial design. *J Neurol Sci* 2025; 468:123355. doi: 10.1016/j.jns.2024.123355.
7. Levine T, Muley S. Early deterioration of CIDP following transition from IVIG to FcRn inhibitor treatment. *J Neurol Sci* 2025; 468:123313. doi: 10.1016/j.jns.2024.123313.

5.11 Stellungnahme des Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e.V. - vfa

Datum	24.11.2025
Stellungnahme zu	Efgartigimod alfa (Vyvgart)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Charlottenstraße 59 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 3. November 2025 eine Nutzenbewertung zu Efgartigimod alfa (Vyvgart) von Argenx Germany GmbH veröffentlicht. Efgartigimod alfa ist unter anderem zugelassen für die Behandlung von Erwachsenen mit progredienter oder rezidivierender aktiver chronisch-entzündlicher demyelinisierender Polyneuropathie nach vorheriger Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA Immunglobuline oder Kortikosteroide fest. Das IQWiG sieht einen Zusatznutzen als nicht belegt an, da die vorgelegte Studie mit einer einarmigen und randomisierten Placebo-kontrollierten Phase nicht geeignet sei. Das pharmazeutische Unternehmen benennt abweichend eine individualisierte Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie und beansprucht einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.	Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur	Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der Verfo: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Efgartigimod alfa

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 8. Dezember 2025
von 12:30 Uhr bis 13:31 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Argenx Germany GmbH**:

Herr Wolff

Herr Dr. Altmann

Frau Dr. Saber

Frau Baumeister

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN)**:

Frau Prof. Dr. Sommer

Herr Prof. Dr. Dr. Stettner

Angemeldete Teilnehmende der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)**:

Herr Dr. Klinge

Herr Prof. Dr. Lempert

Angemeldeter Teilnehmender der **Klinik für Neurologie, MHH, Hannover**:

Herr Prof. Dr. Skripuletz

Angemeldeter Teilnehmender der **Klinik für Neurologie, Klinikum Leverkusen**:

Herr Prof. Dr. Lehmann

Angemeldeter Teilnehmender der Firma **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH**:

Herr Dr. Dos Santos Capelo

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Johnson & Johnson**:

Herr Dr. Sindern

Frau Kerßenboom

Angemeldete Teilnehmende der Firma **CSL Behring GmbH**:

Frau Reisch

Frau Ernst

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG**:

Frau Dr. Tröndle

Herr Dr. Müller

Angemeldete Teilnehmende des **Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)**:

Herr Dr. Wilken

Herr Dr. Derwand

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 12:30 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist wieder Anhörungsmontag, und wir fahren fort mit Efgartigimod alfa zur Behandlung der CIDP. Basis dieser Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 30. Oktober dieses Jahres, zu der Stellung genommen haben: der pharmazeutische Unternehmer Argenx Germany GmbH, als Kliniker und Fachgesellschaften die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die Deutsche Gesellschaft für Neurologie und die Gesellschaft für Neuropädiatrie, Herr Professor Dr. Skripuletz von der Medizinischen Hochschule Hannover und Herr Professor Lehmann vom Klinikum Leverkusen. Als pharmazeutische Unternehmer und Verbände haben Stellung genommen: CSL Behring GmbH, Johnson & Johnson, Sanofi-Aventis, Takeda Pharma, der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Argenx Germany müssten anwesend sein Herr Wolff, Herr Dr. Altmann. Frau Dr. Saber und Frau Baumeister, für die Deutsche Gesellschaft für Neurologie Frau Professor Dr. Sommer und Herr Professor Dr. Dr. Stettner, für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Herr Dr. Klinge und Herr Professor Dr. Lempert, für die Klinik für Neurologie, MHH Hannover, Herr Professor Dr. Skripuletz, für die Klinik für Neurologie am Klinikum Leverkusen Herr Professor Dr. Lehmann, für Sanofi-Aventis Deutschland Herr Dr. Dos Santos Capelo, für Johnson & Johnson Herr Dr. Sindern und Frau Kerßenboom, für CSL Behring Frau Reisch und Frau Ernst, für Takeda Pharma Frau Dr. Tröndle und Herr Dr. Müller, für den Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie Herr Dr. Wilken und Herr Dr. Derwand sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für den pU? – Herr Wolff, bitte schön.

Herr Wolff (Argenx): Vielen Dank und schönen guten Tag, Herr Professor Hecken! Bevor ich anfangen würde, würde ich gerne kurz mein Team vorstellen: Neben mir, Detlef Wolf, ich bin der Geschäftsführer von Argenx Germany, sitzen Herr Dr. Markus Altmann, der Medical Director für Deutschland, Frau Dr. Hilja Saber, die maßgeblich die Dossiererstellung verantwortet hat, und meine Kollegin Susanne Baumeister vertritt den Bereich Market Access in Deutschland.

Wir sprechen heute über Efgartigimod alfa, den ersten neonatalen FC-Rezeptor-Antagonisten für die subkutane Behandlung der progredienten oder rezidivierenden, aktiven, chronisch-inflammatorischen, demyelinisierenden Polyneuropathie, kurz CIDP, nach vorheriger Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen. Die CIDP ist eine seltene und schwerwiegende Autoimmunerkrankung, die durch eine fortschreitende Schädigung der Myelinscheiden der peripheren Nerven gekennzeichnet ist. Diese Schädigung führt zu einer gestörten Reizweiterleitung in motorischen und sensiblen Nerven, was sich in einer Vielzahl von Symptomen äußert, die das Leben der Betroffenen massiv beeinträchtigen können. Das hört sich möglicherweise für viele der Anwesenden hier sehr abstrakt an, lassen Sie mich deshalb kurz darauf eingehen:

Die Erkrankung ist ausgesprochen selten. Sie beginnt häufig mit unspezifischen Symptomen wie Kribbeln oder Taubheitsgefühlen in den Extremitäten, die sich zu einer ausgeprägten Muskelschwäche der Arme und Beine entwickeln können. Man kann deshalb sagen, im Laufe der Erkrankung werden für die Betroffenen kleinste Dinge zu größten Wünschen oder Herausforderungen. Viele Patienten haben Schwierigkeiten, bereits aus dem Bett aufzustehen und die tägliche Körperhygiene durchzuführen. Selbst die Fähigkeit, ein Glas zu greifen, wird

zu einer unlösbaren Aufgabe. Die Patienten verlieren einfach ihre Selbstständigkeit. Die CIDP kann bei unzureichender Behandlung auch zu einer vollständigen Lähmung führen, die den Patienten an den Rollstuhl bindet. Und als wäre dies für die Betroffenen nicht schon schwierig genug, kommen bei vielen Patienten noch Schädigungen und Schmerzen durch Schädigungen der Nerven hinzu. Zusätzlich leiden viele Patienten unter Depressionen.

Das alles betrifft Menschen bereits im mittleren Lebensalter. Das heißt, bei unzureichender Therapie führt die CIDP zu dauerhaften, irreversiblen Langzeitschäden. Deshalb können sich alle hier Anwesenden sicherlich vorstellen, dass die Hälfte dieser Patienten ihre Erwerbstätigkeit aufgeben muss und circa ein Drittel der CIDP-Patienten gezwungen ist, früher in Rente zu gehen.

Lassen Sie mich nun kurz zu Efgartigimod und den Daten der Zulassungsstudie, der ADHERE-Studie, kommen: Die Evidenz, die wir im Dossier dargestellt haben, zeigt ganz klar, dass Efgartigimod eine vielversprechende neue Therapieoption ist, die die Symptome der Erkrankung signifikant lindert. Das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil zeigt sich günstig und ist im Einklang mit den Ergebnissen früherer klinischer Studien sowie der Anwendung von Efgartigimod in der generalisierten Myasthenia gravis. Das zweiphasige Design der ADHERE-Studie ist nicht nur der Seltenheit der Erkrankung und den spezifischen Merkmalen der CIDP geschuldet, sondern auch den Patientenbedürfnissen und der Ethik.

Die erste Phase dieser Studie vermeidet eine lange, ethisch nicht vertretbare Therapiepause und hat daher einen historischen Vergleich mit Placebo erfordert. Hier zeigte Efgartigimod eine signifikante klinische Verbesserung bei fast 70 Prozent der Patienten. Die zweite, randomisiert kontrollierte Phase zeigte die signifikante und anhaltende Wirksamkeit bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten, nämlich bei 75 Prozent, sowie die bekannte überzeugende Sicherheit von Efgartigimod. Im Kontrollarm trat hingegen bei mehr als der Hälfte der Patienten eine Verschlechterung ein. Diese hohe Patientenzufriedenheit spiegelt sich auch in der außergewöhnlich hohen Übertrittsrate in Höhe von 99 Prozent in die Open-Label-Extensions-Studie ADHERE Plus wider. Die Patienten entschieden sich hier also aktiv für die Weiterbehandlung mit Efgartigimod.

Neben der Zulassungsstudie liegen weitere Daten vor. So haben wir Efgartigimod auch indirekt mit Immunglobulin verglichen. Diese Daten haben wir Ihnen eingereicht. Efgartigimod zeigte hier eine signifikante Überlegenheit im INCAT-Score, der die klinische Beeinträchtigung misst, im I-RODS-Wert, der die Teilhabe am Alltag abbildet, und in der Verbesserung der Handkraft. Der signifikante Nutzen von Efgartigimod gegenüber intravenösen Immunglobulinen wurde auch durch das Committee for Orphan Medicinal Products, COMP, bestätigt und mündete in der Aufrechterhaltung des Orphan Drug Status von Efgartigimod in der CIDP. Insgesamt kann man also sagen, dass wir mit dieser neuen Therapie eine komplett neue Option für die Patienten mit progredienter oder rezidivierender aktiver CIDP zur Verfügung stellen.

Lassen Sie mich nun zum abschließenden Teil meiner Einleitung kommen: Der G-BA hat Immunglobuline oder Kortikosteroid als zVT festgelegt und sie damit gleichwertig gesetzt. Das ist aus unserer Sicht nicht sachgerecht; denn Kortikosteroide werden in der CIDP aufgrund schwerwiegender Nebenwirkungen in der klinischen Praxis weit überwiegend nur kurzzeitig als Überbrückungs- bzw. Stoßtherapie eingesetzt und sind somit nicht für eine ausreichende Behandlung aller Patienten geeignet. Die klinische Datenlage basiert auf Studien niedriger Evidenzstufe.

Für die Langzeittherapie werden in der klinischen Praxis bevorzugt Immunglobuline eingesetzt. Die Plasmapherese ist eine weitere relevante Therapieoption, die insbesondere bei akuten oder schweren Verläufen eingesetzt wird, wenn andere Therapien nicht in Betracht kommen. Für ein ausgewähltes Patientenkollektiv ist die Plasmapherese deshalb also ebenfalls ein unverzichtbarer Bestandteil ihrer Therapie. Daraus ergibt sich, dass nur die individualisierte Therapie in Abhängigkeit von der Vortherapie als zVT infrage kommt, da nur die Gesamtheit aus allen verfügbaren Behandlungsoptionen die individuellen Bedürfnisse der

Patienten und die heterogenen Krankheitsverläufe berücksichtigt und adäquat die Versorgungsrealität der Patienten widerspiegelt. – Damit bedanke ich mich für Ihre Aufmerksamkeit, und jetzt schauen wir Ihren Fragen entgegen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Wolff, für diese Einführung. – Die erste Frage geht an die Kliniker und knüpft an das an, was Herr Wolff am Schluss gesagt hat, nämlich die Frage, wann Kortikosteroid und Immunglobuline eine geeignete Therapie sind. Wir haben sie als zVT benannt, und die Kliniker haben in ihren Stellungnahmen auch ausgeführt, dass sowohl Kortikosteroid als auch Immunglobuline in der Therapie der CIDP eingesetzt werden. Mich würde interessieren, ob Sie uns erläutern könnten, wie sich der aktuelle Therapiestand bei Patientinnen und Patienten mit progredienter und rezidivierter aktiver CIDP nach vorheriger Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen darstellt und direkt adressierend das, was Herr Wolff gesagt hat: Wie schätzen Sie den therapeutischen Stellenwert des hier zu bewertenden Wirkstoffs im deutschen Versorgungskontext ein, auch in Bezug – und auch dazu hat Herr Wolf etwas gesagt – auf die bisher zur Verfügung stehenden CIDP-Therapieoptionen? Wenn sich die Kliniker dazu bitte äußern würden. Wer möchte beginnen? – Herr Lempert, bitte.

Herr Prof. Dr. Lempert (AkdÄ): Es gibt die europäische Leitlinie, die beide Optionen – Immunglobuline und Steroide – als gleichwertig ansieht. Natürlich haben Steroide Langzeitnebenwirkungen, die man durch die gepulste Gabe vermindern, aber nicht ganz ausschalten kann. Aber es gibt auch einen gewissen Vorteil der Steroide, dass man die Remission etwas häufiger erreicht. Es gibt einen Teil Patienten, die man ein halbes Jahr etwa behandelt und dann schauen kann, ob es in der nächsten Zeit ohne weitere Therapie weitergeht. Das ist sicher einer der Gründe, warum die Leitlinie die beiden Substanzen als gleichwertig ansieht.

Die zVT wurde in der ADHERE-Studie nicht so eingesetzt, wie sie vom G-BA vorgeschlagen war. Man hat mit diesem besonderen Studiendesign erst einmal die Responder herausgefiltert und dann im Grunde eine Absetzstudie gegenüber Placebo gemacht. Das ist nicht das, was unsere klinische Frage beantwortet. Wenn wir mit einer der beiden üblichen Therapiemodalitäten gestartet haben und sehen, dass das nicht anspricht, dann wollen wir wissen, machen wir mit der herkömmlichen Alternative weiter, oder ist es sinnvoll, zu Efgartigimod zu wechseln? Das wird mit dieser Studie nicht beantwortet. Das sehen auch die Autoren der Studie so. Da findet sich der Satz in der Diskussion: “Further studies are needed to provide data on the longer-term effects of Efgartigimod alpha and how it compares with currently available treatment options.”

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Lempert. – Frau Professor Sommer und danach Frau Faust-Becker von der Selbsthilfe.

Frau Prof. Dr. Sommer (DGN): Vielen Dank für die Gelegenheit, das Wort zu ergreifen. Erst einmal zu der einfachen Frage, der aktuellen Therapiepraxis: Wie wir gerade gehört haben, werden in der Leitlinie Immunglobuline und Kortikosteroide gleich bewertet. Das wird auch in der deutschen Leitlinie, die wir gerade überarbeiten, wieder so sein; einfach, weil es die Studienlage nicht hergibt zu sagen, das eine ist besser als das andere. In der Praxis ist es allerdings so, dass sich die Immunglobuline, seit sie zugelassen sind, massiv durchgesetzt haben, weil kein Patient, keine Patientin mehr Kortikosteroid-Langzeitwirkungen auf sich nehmen will und wir als Ärztinnen und Ärzte das unseren Patienten auch nicht zumuten wollen und deshalb die überwiegende Anzahl unserer Patienten mit Immunglobulinen behandeln. Es ist richtig, dass einzelne sehr gut auf Kortikosteroide ansprechen und man einzelne damit auch in Remission bekommen kann. Das sehen wir immer wieder. Aber das betrifft nicht die Mehrheit.

Jetzt zu der neuen Therapieoption: Natürlich freuen wir uns vonseiten der Klinik und auch der DGN, dass nach sehr langer Zeit auch für diese seltene Erkrankung endlich eine neue

Therapieoption gekommen ist. Es gab viele negative Studien zu anderen Substanzen vorab. Und ja, leider wissen wir nicht, ob die Patienten, die nicht auf Kortikosteroide ansprechen, auf die neue Substanz ansprechen werden. Leider hat das die Studie nicht zeigen können. Sie gibt es einfach nicht her. Aber natürlich sehen wir da eine Chance, weil es ein anderer Wirkmechanismus ist. Die Erfahrung aus anderen Erkrankungen in der Vergangenheit zeigt, wenn man eine größere Auswahl an Substanzen hat, dann wird man die Anzahl der Non-Responder auf die bisherige Standardtherapie reduzieren, und das ist genau das, was die Langzeitstudien dann zeigen müssen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Professor Sommer. – Frau Faust-Becker von der Selbsthilfe, danach Herr Professor Stettner. Bitte schön, Frau Faust-Becker.

Frau Faust-Becker: Danke für die Möglichkeit, als Bundesvorsitzende unserer Selbsthilfe hier die Patientensicht darzustellen. Ich muss das ganz dick unterstreichen, was Frau Professor Sommer eben sagte. Ich habe die Landessprecher noch einmal abgefragt. Kortikosteroide spielen in der Behandlung unserer CIDP-Betroffenen eine sehr geringe Rolle, insbesondere über die lange Zeit. Viele von uns sind seit 20 Jahren und länger in der Therapie. Immunglobuline sind das, womit wir eigentlich vergleichen müssen, und da relativ hoch dosiert. In bestimmten Fällen – das ist noch nicht erwähnt worden – ist Plasmapherese die andere Option in der Therapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Faust-Becker. – Herr Professor Stettner, bitte.

Herr Prof. Dr. Dr. Stettner (DGN): Die erste Frage war die Frage hinsichtlich der Vergleichstherapie. Ich glaube, dem, was Frau Professor Sommer und Frau Faust gesagt haben, ist nicht wahnsinnig viel hinzuzufügen. Die adäquate Vergleichstherapie sind sicher nicht die Kortikosteroide. Erstens. Wir haben sehr viel mehr randomisierte, kontrollierte Studien, die die Wirksamkeit von intravenösen Immunglobulinen zeigen, als randomisierte, kontrollierte Studien, die die Wirksamkeit von Kortikosteroiden in der CIDP zeigen. Das ist Punkt eins.

Punkt zwei ist die in der Praxis relevante Abwägung zwischen Risikoprofil und Wirksamkeit. Das ist sicher eindeutig, das haben beide dargestellt, besser für die intravenösen Immunglobuline, vielleicht bei gleicher Wirksamkeit. Das kann schon sein. Aber bei weniger Nebenwirkungen der Immunglobuline ist es im klinischen Alltag zu befürworten. Das zeigen auch die Daten in Deutschland, die wir haben, als bevorzugte Anwendung. Wir hatten dem G-BA 2024 geschrieben, dass gerade Kohorten aufgebaut werden, die die Frage stellen, wie viel an CIDP-Patienten in Deutschland mit Immunglobulinen dauerbehandelt wird, wie viel mit Kortikosteroiden. Es gibt da keine ganz verlässlichen Zahlen, aber wahrscheinlich sind es dann doch 90 Prozent der Patienten, die mit intravenösen Immunglobulinen behandelt werden, 10 Prozent entweder mit Ersatztherapien, und ein Teil davon sind die Kortikosteroide. Also ein sehr kleiner Teil im einstelligen Prozentbereich wird dauerhaft mit Kortikosteroiden behandelt. Aus dreierlei Sicht sind zweifelsfrei sicher die intravenösen Immunglobuline die adäquate Vergleichstherapie.

Die zweite Frage, die Frage des Zusatznutzens, ist schwieriger. Frau Sommer hat gesagt, wir können es nicht sicher sagen. Die Studie war nicht dazu angelegt, diesen Zusatznutzen darzustellen. Darum können wir Ihnen das auch nicht deutlich zeigen. Es gibt keine RCT, die mit aktivem Komparator Head-to-Head vergleicht, wird es wahrscheinlich auch nicht geben, und es gibt leider auch noch keine gematchten, adjustierten, gewichteten Vergleichsstudien, keine publizierten Daten. Die gibt es nicht. Herr Wolff hat gesagt, es gibt die ADHERE Plus, das ist die Langzeitverlaufsstudie. Die ist leider noch nicht veröffentlicht, wird aber bald veröffentlicht sein. Da gibt es, so viel können wir sagen, Subgruppen, von denen wir sagen können, diese Subgruppen werden einen Zusatznutzen haben. Den wird es wahrscheinlich geben, aber der lässt sich leider noch nicht wirklich darstellen. Aber im klinischen Alltag wird es so sein: Wir werden genau diese Patienten, die nicht respondieren, wahrscheinlich auf

diese neue Therapie umstellen, und dann wird sich schnell zeigen, ob Patienten respondieren. Die Zukunft wird es zeigen, aber wir sind sehr zuversichtlich, dass ein Teil der Patienten, die vorher nicht respondiert haben, jetzt auf dieses Präparat respondieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Stettner. – Herr Professor Skripuletz, bitte.

Herr Prof. Dr. Skripuletz (Klinik für Neurologie, MHH, Hannover): Ich wollte noch ergänzend berichten: Ich sehe es so ähnlich wie Frau Sommer und Herr Stettner. Deshalb möchte ich nicht alles wiederholen. Wir haben zumindest am Anfang die Möglichkeit, Glucocorticoide und Immunglobuline einzusetzen. Wir versuchen, nach Möglichkeit primär Glucocorticoide zu nehmen, weil sie aus einem einfachen Grund günstiger und schneller verfügbar sind. Man kann es einfach in Tablettenform rezeptieren, und der Betroffene kann sofort damit beginnen. Das ist mit Immunglobulinen schon etwas aufwendiger. Man muss Termine ausmachen, und das bedeutet alle vier bis fünf Wochen zumindest am Anfang eine Infusion über ein paar Tage. Es ist aufwendiger, sodass Glucocorticoide schneller einsetzbar sind. Wir haben einige Patienten, die es wegen bekannter Nebenwirkungen leider ablehnen, Glucocorticoide zu nehmen, sodass es einige gibt, die sagen, nein, das möchte ich nicht. Ich möchte lieber Immunglobuline, die dafür zugelassen sind. Das versuchen wir nach Möglichkeit zu vermeiden, aus dem einfachen Grund, weil es schneller einsetzbar ist.

Dann versuchen wir, die Patienten primär mit Glucocorticoiden zu behandeln, weil es bei einigen aufgrund von Alter oder komorbiden Erkrankungen wie Diabetes und zusätzlichen anderen Erkrankungen nicht möglich ist, mit Glucocorticoiden zu beginnen. Aber bei den meisten versuchen wir, das noch zu machen, einfach aus wirtschaftlichen Gründen und aufgrund der einfachen Handbarkeit. Leider ist es so, dass der Anteil der Patienten, die auf Glucocorticoide ansprechen, nicht sehr groß ist, sodass im Verlauf dann doch ein Wechsel auf Immunglobulin notwendig ist. Aber es gibt, wir haben es gehört, einen Anteil an Patienten, die auf Glucocorticoide ansprechen, und diese können dann entweder fortgeführt oder auf eine andere Substanz umgestellt werden. Aber das betrifft leider am Ende nur einen geringen Anteil. Aber wir versuchen trotzdem, diesen Anteil herauszuarbeiten, weil wir sehr viele Patienten haben, die wir versorgen müssen.

Die Versorgungsrealität sieht so aus, dass nicht alle Kliniken diese aufwendigen Infusionen anbieten können, und in einer Praxis ist es kaum durchführbar. Es gibt nur wenige Praxen, die Immunglobuline infundieren, sodass wir immer versuchen, die Patienten herauszusuchen, die auf Glucocorticoide ansprechen. Aber letzten Endes müssen im Verlauf dann doch sehr viele auf die Immunglobuline umgestellt werden. Dann schauen wir, wer anspricht und wer nicht.

Zur zweiten Frage: Ich sehe es genauso, wie es Herr Stettner eben gesagt hat. Es gibt noch keine großen vergleichenden Studien, die randomisiert sind, die schauen, ob die Patienten – – Wünschenswert wäre es, in einer Studie zu sehen, inwieweit die Patienten, die nicht auf Glucocorticoide oder Immunglobulin ansprechen, auf das Efgartigimod ansprechen können. Wir haben bis jetzt nur kurzfristig Erfahrung, seitdem die Substanz seit Juni zugelassen ist, es einzusetzen. Ich persönlich habe schon einige Patienten gesehen, die wir umgestellt haben, die auf Immunglobuline nicht, aber jetzt auf Efgartigimod angesprochen und sich innerhalb einer kurzen Zeit gebessert haben. Das sind nur einzelne Fälle, keine kontrollierten Studien. Aber die gibt es schon aus der persönlichen Erfahrung, sodass es für uns sehr hilfreich ist, dass wir eine weitere Option haben, gerade für die Patienten, die nicht ausreichend ansprechen, dass wir in der klinischen Routine eine nächste Substanz einsetzen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Skripuletz. – Ich schaue in die Runde. Gibt es Fragen der Bänke oder Patientenvertretung? – Frau Hager vom GKV-SV, bitte.

Frau Hager: Es wurde schon darauf hingewiesen, dass in der Primärpublikation zur ADHERE-Studie darauf hingewiesen wurde, dass es im Grunde erforderlich ist, die Wirksamkeit von

Efgartigimod im Vergleich zu den bisher verfügbaren Therapien nachzuweisen. Es wurde auch schon gesagt, dass es eine solche direkt vergleichende Studie möglicherweise nicht gibt oder geben wird. Unsere Frage an den pU ist: Wie stehen Sie zu dem, was in der Primärpublikation zur ADHERE-Studie steht? Ist eine solche Studie bereits in Planung? Wann ist mit solchen Daten zu rechnen? Es ist für die Nutzenbewertung im Grunde die zentrale Frage, wie sich Efgartigimod zu dem vergleicht, was bisher verfügbar ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Hager. – Wer macht das für den pU? – Herr Altmann, bitte.

Herr Dr. Altmann (Argenx): Wie Herr Professor Stettner sagte, läuft im Moment noch die Langzeitbeobachtung der ersten Studie. Das heißt, wir schließen jetzt die Daten ab, um die Langzeitwirksamkeit und die Langzeitsicherheit der Substanz weiterhin zu zeigen. Ich glaube, das ist sehr wichtig, auch um die Krankheitsaktivität für die Patienten zu beurteilen, dass sie über eine längere Zeitraum die Krankheit gut unter Kontrolle halten können, der therapeutische Bedarf damit gedeckt ist. Danach werden wir die weiteren Schritte einleiten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das heißt, kein konkreter Zeitpunkt?

Herr Dr. Altmann (Argenx): Noch nicht, nein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Hager?

Frau Hager: Das nehmen wir so hin.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Gibt es weitere Fragen? – Frau Preukschat vom IQWiG, bitte.

Frau Preukschat: Ich denke, es ist schon ausreichend deutlich geworden, dass und warum sich die ADHERE-Studie nicht für die Frage der Nutzenbewertung eignet. Wir haben das Studiendesign in der Dossierbewertung umfangreich kritisch diskutiert und darauf hingewiesen, dass besondere Unsicherheiten hinsichtlich der Umstellung von Immunglobulinen auf Efgartigimod bestehen, die in der Tat aus unserer Sicht weiterer Daten bedürfen. Es ist eine theoretisch plausible Überlegung, dass diese neue Therapie bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf Glucocorticoide oder Immunglobuline wirksam und von Nutzen sein könnte, aber auch da muss man anmerken, dazu haben wir derzeit keine Daten. Das ist eine Überlegung, die sich hoffentlich aus Sicht der Betroffenen bewahrheiten wird, aber auch das ist nicht datenbasiert.

Der Hersteller hat kurz in seinem Eingangsstatement erwähnt, dass er noch einen indirekten Vergleich gegenüber Immunglobulin vorgelegt hätte, wenn ich das richtig verstanden habe. Wir sehen diesen indirekten Vergleich nicht, zumindest keine Aufbereitung gemäß Dossievorlage. Vielleicht könnte er noch einmal zur Klärung dieses Punktes beitragen.

Ich würde gern noch einen anderen Punkt aufklären, der auch in der Stellungnahme des Herstellers aufkam, und zwar, dass wir eine Anfrage bei der Zulassungsbehörde gestellt haben, dass die Zulassung von Efgartigimod alfa auch Patienten mit einer vorigen Behandlung mit Erstlinientherapeutika umfasst, die mehr als sechs Monate vor Beginn der Behandlung stattgefunden hat. Das ist nur eine Richtigstellung, weil da so unterschiedliche Ansichten unsererseits und von Herstellerseite bestanden.

Abschließend würde ich gerne mit einer Frage an die Kliniker enden, die nicht für die konkrete Bewertung hier von Relevanz ist, aber für die Planung vielleicht möglicher Studiendesigns in diesem Anwendungsgebiet. In der Fachinfo von Efgartigimod ist beschrieben, dass die Behandlung möglichst eingeleitet werden soll, bevor die klinische Wirksamkeit der vorherigen Therapie nachlässt, und die DGN und die GNP sagen jetzt in ihrer Stellungnahme, dass die Aktivität der Erkrankung durchaus durch Pausieren der Vorbehandlung inklusive dann Feststellen einer klinischen Verschlechterung bestätigt werden kann und dass dieses Vorgehen auch in der klinischen Praxis vertretbar ist und empfohlen wird. Sie zitieren da eine Quelle von ... (akustisch unverständlich), glaube ich. Wir hatten ein wenig Probleme, diese

Aussage genau so wiederzufinden und sehen grundsätzlich noch den Widerspruch zwischen der Vorgabe in der Fachinfo und dem Vorgehen in der Studie, aber insbesondere mit Blick auf zukünftige Studien. Vielleicht könnten Sie noch etwas zu dieser Run-in-Phase sagen und ob die tatsächlich in der klinischen Praxis angewendet wird, ob dazu in Leitlinien oder in Quellen etwas steht, die wir vielleicht derzeit noch nicht kennen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Preukschat. – Dann haben wir zuerst den pU, indirekter Vergleich, und anschließend die Anfrage bei den Zulassungsbehörden, danach die Kliniker mit der Run-in-Phase. Ich habe gesehen, Herr Professor Lempert, dass Sie sich gemeldet haben. Sie stehen auf dem Zettel. Wer möchte vom pU zu diesem indirekten Vergleich etwas sagen und dann möglicherweise eine Anmerkung zu der Zulassungsbehörde länger als sechs Monate zurückliegende Vorbehandlung? – Frau Dr. Saber.

Frau Dr. Saber (Argenx): Ich habe mich bezüglich der Aussage zu den Abbrechern in Stage A, die auf IVIG therapiert wurden, gemeldet; und zwar fanden die meisten Abbrüche statt, noch bevor Efgartigimod hätte seine volle Wirkung entfalten können. Dies wird nach Messung der IgG-Konzentration meist nach vier Wochen erreicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Saber. – Wer möchte etwas zu den anderen an den pU adressierten Fragen anmerken? – Herr Stettner, bitte.

Herr Prof. Dr. Dr. Stettner (DGN): Ein Satz zum Design der Studie: Ich habe das angesprochen. Man muss sagen, die Studie ist sicher vom Design schwierig, kompliziert. Sie haben es problematisch genannt. Nun, die Historie ist folgende in einem Satz: Wir hatten in der Zeit zwischen der Zulassung der intravenösen und der subkutanen Immunglobuline und der Studie von Argenx multiple negative Studien, und das Design ist diesen negativen Studien geschuldet. Man hat versucht, die CIDP besser zu verstehen und eine Studie zu designen, die als Proof of Concept gewertet werden kann. Deshalb war das Studiendesign so gewählt. Natürlich ist es eine Selektion an Patienten, aber in dieser selektierten Patientenkohorte wirkt das Präparat. Das ist Punkt eins.

Bei Frage zwei hatten Sie uns als DGN gefragt, weil wir in unserem Statement geschrieben haben, warum zwischen der Empfehlung der direkten Umstellung auf der einen Seite und auf der anderen Seite dem Umstand, dass wir die Aktivität als gesichert ansehen möchten, eine Diskrepanz zu sein scheint. Im Label steht „aktive Erkrankung“. Die Studie hat durch den Auslassversuch eine aktive Erkrankung nachgewiesen. Wir wissen aus den großen Daten, aus den Metaanalysen, dass ein relevanter Anteil an Patienten in Remission ist, sozusagen auch ohne Therapie stabil ist. In den im letzten Jahr veröffentlichten Metaanalysen sind es zwischen 40 und 50 Prozent der Patienten. Das heißt, wenn man sicher sein möchte, dass der Patient nicht in Remission ist, dann muss man die Medikation pausieren, die Aktivität nachweisen, und dann ist der Patient nachgewiesenermaßen aktiv. Diese Quellen finden Sie an sehr vielen Stellen. Die finden Sie in den europäischen Leitlinien, die finden Sie in den deutschen Leitlinien der CIDP, die finden Sie in vielen Manuskripten, die sich mit der Therapie der CIDP beschäftigen, und zwar konkret regelhaftes Pausieren oder regelhafte Dosisreduktion bei CIDP-Patienten unter Therapie, um festzustellen, ob diese Patienten in Remission sind oder nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Stettner. – Jetzt habe ich Herrn Professor Lehmann dazu, danach Herrn Dr. Altmann vom pU dazu, und dann Herrn Professor Lempert von der AkdÄ, der sich, wenn ich das richtig sehe, vor diesem Fragenkomplex, der von Frau Preukschat aufgemacht worden ist, gemeldet hatte. Also gehen wir in der Reihenfolge. Herr Lehmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Lehmann (Klinik für Neurologie, Klinikum Leverkusen): Es ist ähnlich wie das, was Herr Stettner gesagt hat. Das Design dieser Studie ist tatsächlich dem speziellen Erkrankungsverlauf und der Pathologie der Erkrankung geschuldet. Ich möchte nur diesen

einen Punkt aus der Sicht des Wirkmechanismus dieses Medikaments noch erwähnen, also eine IgG-Reduktion oder Ig-Depletion. Bei einer mit sehr hoher Evidenz versehenen Vorstellung, dass das eine antikörpervermittelte Erkrankung ist, würde ich sagen, spricht das wiederum für dieses Medikament, auch wenn das Studiendesign vielleicht noch keinen direkten Head-to-Head-Vergleich zulässt.

Der zweite Punkt ist: Sie hatten konkret gefragt, was diese Run-in-Phase ausmacht. Diese Run-in-Phase – ich glaube, das ist Konsens – soll vor allem vermeiden, dass sich Patienten in der Umstellung so deutlich verschlechtern, dass es irgendwie problematisch wird. Aus meiner klinischen Perspektive: Bei den Patienten, die man bisher umgestellt hat, ist dieser Punkt vernachlässigbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Lehmann. – Herr Dr. Altmann, bitte.

Herr Dr. Altmann (Argenx): Zum Studiendesign ist zu sagen, dass die Studie sowohl mit der FDA als auch mit der EMA so abgestimmt, so designt wurde, um wie Professor Lehmann sagte, ein unethisch langes therapiefreies Intervall für die Patienten zu vermeiden. Deshalb als erstes eine nicht placebokontrollierte Phase, um dann in eine placebokontrollierte Phase überzugehen. Aber hätte man das nach dem designt, wie es am Anfang gefordert wurde, hätte es dazu geführt, dass die Patienten noch deutlich länger nur auf Placebo gewesen wären, was bei der Schwere und der Patientenindividualität dieser Erkrankung ethisch nicht durchführbar und ethisch nicht machbar gewesen wäre. Deshalb hatte das Studiendesign, auch wenn es nicht immer gut angekommen ist, schon seine Begründung und wurde so gewählt, dass es den maximalen Effekt für die Patienten zeigen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Altmann. – Herr Professor Lempert von der AkdÄ, bitte.

Herr Prof. Dr. Lempert (AkdÄ): Meine Wortmeldung geht auch auf Frau Preukschat zur Frage der Abbrecherraten zurück. Die waren je nach Vorbehandlung sehr unterschiedlich. Wenn mit Immunglobulin vorbehandelt war, waren dies 33 Prozent, bei Steroid-Vorbehandlung nur 13 Prozent und bei den nicht vorbehandelten Patienten 9 Prozent. Da steckt offenbar ein Signal drin, das wir noch nicht richtig verstehen. Es ist in diesem Jahr eine Fallserie publiziert worden, wo vier von neun erst exponierten Patienten mit Efgartigimod mit einer sehr raschen, sehr drastischen Verschlechterung reagiert haben, die man auch pathophysiologisch noch nicht erklären konnte und die möglicherweise schneller eintritt als die eigentliche Wirkung. Ich fände es interessant, vom pharmazeutischen Unternehmer zu erfahren, ob aufgearbeitet wurde, warum diese Patienten die Behandlung so früh oder überhaupt abgebrochen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Lempert. – Herr Altmann, bitte.

Herr Dr. Altmann (Argenx): Sie sprechen die Publikation von Levine an. Das ist eine Fallkasuistik. Das ist eine monozentrische Arbeit, wie Sie schon sagten, neun Patienten. Vier davon haben die Umstellung, die neue Therapie abgebrochen. Sie müssen sehen, und das können, glaube ich, die Kliniker hier bestätigen, IVIGs haben einen pleiotropen Effekt. Das heißt, wenn Sie die IVIGs bekommen, nicht die subkutanen Immunglobuline, aber die intravenösen, dann geht es Ihnen erst einmal besser. Das ist wie ein ... (akustisch unverständlich), das Sie für die ersten wenigen Tage bekommen. In diesem Bereich sind auch die Abbrecher gewesen, denn das haben Sie weder bei den subkutanen Immunglobulinen noch jetzt bei Efgartigimod. Es ist also mehr ein persönlicher Effekt. Die Abbruchraten waren so kurzfristig nach Beginn der Therapie, dass Efgartigimod seine Effektivität noch gar nicht zeigen oder genug wirken konnte. Es kam mehr zu einem persönlichen Abbruch dieser Patienten, weil sie dieses gute Gefühl, das sie am Anfang hatten, vermisst haben. Dazu muss man auch sagen, dass sich alle Patienten hinterher wieder sehr gut erholt haben und es keinen negativen Effekt gegeben hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Altmann. – Frau Faust-Becker, bitte.

Frau Faust-Becker: Wenn wir über Studiendesign oder die Run-in-Phase mit unseren Betroffenen sprechen, nehmen wir wahr, dass wir kaum jemanden erfreut sehen, an einer Studie teilzunehmen, die mit einer Therapiepause beginnt. Jegliche Therapiepause verängstigt uns, weil wir eigentlich wissen, dass wir in der Therapiepause deutliche Verschlechterungen erleben werden, von denen wir nicht wissen, ob wir sie durch lange Physio-/Ergotherapie etc. wieder aufholen, wieder auf den alten Status zurückkommen können. Das ist ein prinzipielles Problem bei allen Studien.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Faust-Becker. – Herr Professor Skripuletz, bitte.

Herr Prof. Dr. Skripuletz (Klinik für Neurologie, MHH, Hannover): Es wurde schon viel gesagt, und das Studiendesign ist bei CIDP-Studien sehr problematisch, aber auch als Kliniker finde ich es nicht gut, wenn man die Patienten dafür pausieren lassen muss. Das ist ein Grund, warum viele Patienten eine Teilnahme an der Studie nicht wünschen, weil sie erst einmal schlecht werden müssen, um dann in die Studie eingeschlossen zu werden. Das ist gerade bei der CIDP aus Gründen, die schon erklärt wurden, leider nicht anders möglich. Aber im klinischen Alltag wollen wir das nicht. Wir wollen nicht, dass die Patienten schlechter werden. Wir können versuchen, die Aktivität nachzuweisen, indem wir die Medikation pausieren und zuschauen, wie ein Betroffener oder eine Betroffene schlechter wird. Das kann man machen, wenn man sich nicht sicher ist, ob die Person aktiv ist, also ob sich die Erkrankung verschlechtert, und man kann bis zu dem Tag warten, bis die Verschlechterung eintritt und dann mit der Behandlung beginnen. Dann weiß man ganz sicher, dass die Person von einer Therapie abhängig ist. Das ist eine Möglichkeit.

Aber wenn man Patienten hat, die trotz einer Vorbehandlung, entweder mit Glucocorticoiden oder Immunglobulinen nicht stabil genug sind – um die geht es im ärztlichen Alltag –, die dann umgestellt werden sollen – Mit aktiver Erkrankung können wir nicht warten, bis sie schlechter werden. Das können wir den meisten nicht antun, sodass eigentlich die vernünftigste Entscheidung ist, schnell umzustellen und nicht länger als ein, zwei Wochen nach einer vorherigen Behandlung zu beginnen, weil wir die Verschlechterung nicht sehen wollen, weil Efgartigimod einige Tage benötigt, um seine Wirksamkeit zu entfalten. Das ist im klinischen Alltag nicht zu 100 Prozent entsprechend zu klinischen Studien, bei denen gefordert wird, wie sie durchgeführt werden müssen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Skripuletz. – Frau Bickel von der KBV, bitte.

Frau Bickel: Ich finde Ihre Ausführungen alle sehr interessant, habe aber trotzdem eine Frage. Sie sagen, letztendlich muss man diese Aktivität nachweisen. Deshalb ist dieses Studiendesign zumindest in der Phase A so gewählt worden. Aber dann verstehe ich nicht, wenn das alles Patienten waren, die eine aktive Erkrankung haben, warum auf Placebo randomisiert wird. Können Sie uns als pharmazeutischer Unternehmer erklären, warum dann ein Placebovergleich gewählt wurde? Das, was gerade die Patientenvertreterin gesagt hat, ist fast unethisch, muss ich sagen, wenn die sich dann verschlechtern. Das würde mich dann doch interessieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Bickel. – Herr Altmann, bitte.

Herr Dr. Altmann (Argenx): Auch hier gilt wieder, es ist die Patientenindividualität zu berücksichtigen. Wir müssen sehen, was die Patienten an optimaler Therapie haben. Es ist der Schwere und der Seltenheit der Erkrankung geschuldet. Sie sprachen die Phase B mit einem randomisierten Vergleich gegen Placebo an, dass das unethisch ist. Das können Sie sehr gut bei einer Erkrankung mit einer großen Fallzahl machen. Wir sind uns einig, dass wahrscheinlich irgendetwas zu geben besser ist, als Placebo zu geben. Nur, die Zulassungsbehörden haben bestimmt, dass wir den Effekt zeigen müssen. Durch die placebokontrollierte Phase können

Sie eine kleinere und eine schnellere Studie durchführen, was wiederum für die Patienten, für das Wohl der Patienten essenziell ist, um nicht so viele Patienten längerfristig in einer Studie zu halten, in der am Anfang die Effektivität noch nicht gewährleistet, noch nicht sicher ist. Deshalb haben Sie hier die Möglichkeit, mit diesem Design die bestmögliche Art für den Patienten, für die Patientin zu haben, um eine möglichst optimale Therapie zu zeigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Altmann. – Frau Dr. Saber, bitte.

Frau Dr. Saber (Argenx): Hierzu wollte ich ergänzen, dass die Patienten, die in der Stage B unter Placebo eine Progression erlitten, die Chance hatten, in die Open-Label-Extensionsstudie ADHERE Plus überzutreten. Insgesamt 99 Prozent der Patienten, die zum Übertritt berechtigt waren, sind in die OLE übergetreten, was die hohe Behandlungszufriedenheit der Patienten widerspiegelt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Saber. – Frau Bickel, Frage beantwortet oder Nachfrage?

Frau Bickel: Das nehme ich zur Kenntnis. Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann gehe ich zurück zu Frau Preukschat. Ihre Frage war der Ausgangspunkt. Jetzt haben wir sehr viel gehört. Haben Sie noch Nachfragen, Frau Preukschat, oder ist das alles? Zum indirekten Vergleich habe ich nichts gehört, aber gut.

Frau Preukschat: Genau. Dazu habe ich auch nichts gehört. Ich wollte noch einmal anmerken, dass dieses Studiendesign mit dieser placebokontrollierten Phase auch aus meiner Sicht im EPAR sehr kritisch diskutiert wird. Wenn ich den EPAR richtig verstehe, beruht eigentlich die Zulassung vorrangig auf einem historischen Vergleich mit diesen Daten aus der Stage A der Efgartigimod-Phase. Das vielleicht noch einmal dazu.

Zu dieser Run-in-Phase: Ich kenne natürlich diese ganzen Publikationen und Hinweise, dass man durchaus nach einer Zeit schaut, ob man die Therapie absetzen kann. Kann ich die eskalieren? Das sind aus unserer Sicht vollkommen sinnvolle Studien, wie wir sie im Bereich der Multiplen Sklerose zum Beispiel sogar aktiv fordern. Da gibt es einen großen Mangel an diesen Studien. Aber diese Run-in-Phase im Kontext der Therapieumstellung, dass das auch in der Praxis im großen Umfang gemacht wird, habe ich jetzt nicht gehört. Ich habe auch von Herrn Skripuletz gehört, ja, das kann man machen, aber es erschien mir jetzt nicht so – korrigieren Sie mich, wenn ich das falsch verstanden habe –, dass das die gängige Praxis bei einer Therapieumstellung ist. – Das wäre es dann von meiner Seite.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Stettner, bitte.

Herr Prof. Dr. Dr. Stettner (DGN): Ja, einen Satz zur Therapieumstellung: Wir hatten bisher keine Option, In-Label umzustellen. Wir hatten nur die Kortikosteroide, die Immunglobuline und dann als Eskalation die Plasmaseparation. Das heißt, die Frage der Umstellung hat sich bisher überhaupt nicht gestellt, wenn nur zwei Präparate und ein Verfahren zugelassen sind.

Ich möchte noch einmal das Wort ergreifen, nicht weil ich von dem Design der Studie so wahnsinnig begeistert war, und sagen, diese Studie war nicht unethisch. Der Auslassversuch, die Evaluation der Aktivität sind im klinischen Alltag etabliert. Es ist abwegig zu sagen, diese Studie ist unethisch. Man kann diskutieren, ob man das vor einer Umstellung bei jedem Patienten machen sollte. Ich glaube nicht, dass wir es bei jedem Patienten machen sollten. Wenn wir wissen, der Patient ist aktiv, weil er das schon historisch beispielsweise in den letzten sechs Monaten durch eine Verschlechterung im Rahmen eines Infektes oder wie auch immer gezeigt hat, ist es sicher nicht notwendig. Bei den Patienten, die stabil sind – – Ich hatte vorhin gesagt, wir haben Remissionsraten von 40 bis 50 Prozent in der CIDP. Keine andere Autoimmunerkrankung hat so hohe Remissionsraten. Angesichts dieser Remissionsraten ist es notwendig, einen Patienten, bevor er auf eine stärkere Immunsuppression umgestellt wird, jetzt nach der Zulassung im klinischen Alltag zu testen, ob er aktiv und ein höheres therapeutisches Risiko gerechtfertigt ist. Es ist nur dann gerechtfertigt, wenn der Patient aktiv

ist, und die Aktivität muss nach meiner Einschätzung gezeigt sein. Also a), die Studie war nicht unethisch und b) im klinischen Kontext sollte das Vorgehen einer Pausierung oder Reduktion der Dosierung der Standard sein und nicht die Ausnahme.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Stettner. – Ergänzend dazu Herr Dr. Altmann vom pU.

Herr Dr. Altmann (Argenx): Noch einmal zum indirekten Vergleich abschließend von unserer Seite: Der indirekte Vergleich, den wir eingereicht haben, neu publiziert, deshalb noch nicht im Dossier, zeigt mit den Adjustments, die zu den subkutanen Immunglobulinen möglich waren, eindeutige Vorteile sowohl im INCAT als auch im I-RODS als auch in der Handkraft. Das heißt, das ist das Beste, was im Moment verfügbar ist, was wir haben können. Widerspricht es komplett den Kriterien des IQWiG, um es berechnen zu können? Nein. Aber wie gesagt, im Moment ist es das Maximale, was wir haben, und zeigt eindeutige Effekte. Deshalb wollten wir Ihnen diesen Vergleich nicht vorenthalten, sondern haben ihn mit eingereicht, als wir ihn zur Verfügung hatten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Preukschat, bitte.

Frau Preukschat: Ich würde nur noch einmal festhalten wollen, dass wir keinen indirekten Vergleich gemäß der Anforderungen der Dossiervorlage vorliegen haben, soweit wir das hier sehen. Es mag sein, dass Sie da irgendwo eine Veröffentlichung diskutiert haben, aber das allein reicht uns nicht für das Nutzenbewertungsverfahren.

Zu dem Punkt, ob die Studie ethisch gerechtfertigt ist: Ich glaube, die Kritik bezieht sich primär auf diese placebokontrollierte Phase B, über die wir schon umfangreich diskutiert haben. Dieses Modell mit der Run-in-Phase fand ich tatsächlich interessant und wollte das besser verstehen. Deshalb habe ich nachgefragt. Ich glaube, da sind wir völlig wertfrei. Was uns nach wie vor verwundert, ist, warum dann in der Fachinfo nicht auch solch eine Run-in-Phase beschrieben ist. Aber ich glaube, wir haben dieses Thema bereits erschöpfend von allen Seiten beleuchtet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Preukschat. – Ich habe Herrn Professor Skripuletz und Herrn Dr. Altmann. Bitte schön, Herr Skripuletz.

Herr Prof. Dr. Skripuletz (Klinik für Neurologie, MHH, Hannover): Sie haben eben gesagt, es gibt eine kleine Auswertung, die keine randomisierte Studie ist, aber ein Vergleich zwischen den Studiendaten zu intravenösen und subkutanen Immunglobulinen, was noch nicht publiziert ist, aber vor Kongressen gezeigt wird. Das wird hierfür nicht bewertet. Aber der indirekte Vergleich zeigt, dass es zumindest nicht schlechter ist, sondern eher Hinweise dafür gibt, dass es einen Vorteil bringen könnte, auch wenn keine randomisierten Vergleiche möglich sind. Trotzdem gibt es publizierte Daten, die zumindest diesen indirekten Vergleich erlauben, auch wenn das kein Vergleich zu einer Phase-II- oder Phase-III-Studie ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Skripuletz. – Herr Altmann, bitte.

Herr Dr. Altmann (Argenx): Die Studie war insgesamt ereignisgetrieben, auch in Phase B. Deshalb ist hier Efgartigimod mit Placebo die beste Möglichkeit, um die Ergebnisse möglichst schnell zu bekommen, damit auch einen patientenindividuellen und schnellen Nachweis der Wirksamkeit von Efgartigimod zu haben. Deshalb ist das der ethischste Approach.

Auf Ihre Frage, warum der Auslassversuch oder das Pausieren nicht in der Fachinformation beschrieben wird, sondern sogar das Gegenteil beschrieben wird, dass man also den Effekt der Vortherapie nutzen sollte, um den Übergang auf die neue Therapie zu machen: Zum einen, das Studiendesign gibt es her, wie von den Klinikern besprochen. Das war auch in den IVIG zu IVIG, IVIG zu SCIG-Studien so, was sich danach ebenfalls nicht in der Fachinformation befunden hat, sondern hier geht es ganz klar darum, die Patienten in der Studie zu identifizieren, die wirklich aktiv sind und damit eine sichere Patientenpopulation zu haben, die

behandelt wird. Wie Herr Professor Stettner ausgeführt hat, ist das gängig, aber bei den meisten Patienten wissen Sie auch, dass sie nicht stabil sind und dass sie eine aktive Erkrankung haben. Deshalb können sie von einer Therapie auf die andere übergehen, weil sie den Effekt bereits nachgewiesen haben. So ist ein deutlicher Unterschied zwischen der Studie und einem Real-World-Evidence-Setting zu sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Altmann. – Herr Dr. Carl von der KBV, bitte.

Herr Dr. Carl: Vorhin war die Frage aufgetaucht, ob sich die klinischen Experten vielleicht Gedanken gemacht haben, wie eine solche Studie aussehen könnte, um im Versorgungsalltag die Wirksamkeit dieses Medikamentes gegenüber Immunglobulinen nachzuweisen wäre und ob vielleicht insbesondere im Teil B statt dem Placebo-Vergleich die Weiterführung der Immunglobulin-Therapie angemessen gewesen wäre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann von den Klinikern dazu etwas sagen? – Frau Professor Sommer, bitte.

Frau Prof. Dr. Sommer (DGN): Ich kann gerne etwas dazu sagen. Eine Möglichkeit wäre, eine Studie mit IVIG und Kortikosteroid bei Non-Respondern zu machen. Ich meine, das ist etwas, was uns unter den Nägeln brennt, was wir sehr gern wissen möchten; der direkte Vergleich auch, okay. Aber für mich wären die Non-Responder noch interessanter.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Sommer. – Herr Altmann, bitte.

Herr Dr. Altmann (Argenx): Wie schon einmal gesagt, es geht darum: Es ist ein Studiendesign gewählt worden, das die Patientenbelastung möglichst gering macht, eine kurze Studie, eine prägnante Studie, die den maximalen Effekt zeigt. Ob irgendeine andere Studie das noch machen wird? – Wir werden Real-World-Evidence-Daten bekommen über die Zeit. Wir werden sehen, wie sich das bei den Klinikern in der Praxis umsetzt. Aber im Moment ist die Studie, die wir haben, der beste Beleg, eine Wirksamkeit der Substanz in der CIDP nachzuweisen, die auf den Patienten ausgerichtet ist oder patientenindividuell eingesetzt werden kann, um den maximalen Effekt zu zeigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Altmann. – Herr Professor Stettner, bitte.

Herr Prof. Dr. Dr. Stettner (DGN): Zur Frage, was man an Evidenz noch erheben könnte: Natürlich wäre eine kontrollierte, placebokontrollierte Double-Dummy-Studie Efgartigimod gegen Immunglobuline, gegen Kortison wünschenswert. Die wird es wahrscheinlich aber nicht geben. Die Frage ist, ob das bei der Erkrankung der CIDP tatsächlich angepasst ist. Wir haben eine heterogene Erkrankung und sprechen am Ende des Tages von durchschnittlichen Ansprechraten und durchschnittlichen Response-Raten gemessen an den klinischen Kategorien, die wir bei der CIDP erheben, also unseren Skalen. Das heißt, wir haben nachher Durchschnittswerte. Frau Sommer hat es gesagt, viel interessanter wäre, wenn man eine Subgruppe untersucht.

Bei der CIDP einen Satz zum allgemeinen Verständnis: Die CIDP ist eine Familie an Erkrankungen, die sich unter diesem Namen verbergen. Da gibt es verschiedene Varianten und in den einzelnen Varianten wahrscheinlich auch noch ein unterschiedliches Ansprechen auf verschiedene Therapien. Das heißt, spannender wäre wahrscheinlich, eine Subgruppe zu untersuchen, entweder Varianten oder hinsichtlich der Non-Response auf eine Vortherapie. Das wäre sehr spannend und würde uns wahrscheinlich weiterbringen. Ich glaube, eine Gesamtkohortenstudie mit den Ansprechraten und den Verbesserungsraten wäre sehr spannend. Ich hätte die ganz gerne, aber ich glaube, sie würde uns nicht weiterbringen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Stettner. – Herr Carl, das nehmen wir zur Kenntnis.

Herr Dr. Carl: Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Dann habe ich keine Wortmeldungen mehr und gebe Herrn Wolff das Wort, um ein Fazit der letzten Stunde zu ziehen. Bitte schön, Herr Wolff.

Herr Wolff (Argenx): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Es war wie immer eine interessante Unterhaltung. Sehr geehrte Damen und Herren, vielen Dank auch an Sie für den regen Austausch. Aus meiner Sicht, aus unserer Sicht stellt zusammenfassend Efgartigimod eine vielversprechende Option für vorbehandelte CIDP-Patienten dar, die die Symptome signifikant lindert und ein sehr gutes Sicherheitsprofil bietet. Zudem, denke ich, wurde sehr deutlich, dass die aktuelle Vergleichstherapie weder der Versorgungsrealität noch dem medizinischen Konsens entspricht. Wie eingangs bereits erwähnt, werden Kortikoide aufgrund schwerwiegender Nebenwirkungen in der klinischen Praxis ganz überwiegend kurzzeitig als Überbrückungs- bzw. Stoßtherapie eingesetzt und sind somit nicht für eine ausreichende Behandlung aller Patienten geeignet. Ich möchte dazu gerne auf die Ausführungen von Herrn Professor Stettner verweisen, der gesagt hat, dass ein niedriger einstelliger Prozentsatz der Patienten mit Kortikoiden behandelt wird. Auch deshalb kommt als zVT nur eine individualisierte Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie infrage. Die Berücksichtigung aller Optionen ist hier entscheidend, um individuellen Bedürfnissen und den, was wir heute sehr ausgeprägt gehört haben, heterogenen Krankheitsverläufen in der CIDP gerecht zu werden. – Damit würde ich gerne abschließen. Ich bedanke mich nochmals für diesen Austausch und wünsche von unserer Seite allen einen schönen Tag.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Wolff. Danke an Sie und Ihr Team. Danke auch an die klinischen Experten. Wir werden das diskutieren, was hier besprochen worden ist. Damit schließe ich diese Anhörung. Ich wünsche Ihnen noch eine schöne Adventszeit, frohe Weihnachten, einen guten Rutsch und im nächsten Jahr sehen wir uns mit absoluter Sicherheit wieder. Damit beende ich diese Anhörung. Auf Wiedersehen und noch einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 13:31 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2023-B-367 Efgartigimod

Stand: Februar 2024

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

**Efgartigimod
zur Behandlung der chronisch inflammatorischen demyelinisierenden Polyneuropathie (CIDP)**

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

- Plasmapherese
- Maßnahmen gemäß Heilmittel-Richtlinie:
 - Physiotherapie
 - Ergotherapie

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Es liegen keine Beschlüsse vor.

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Efgartigimod L04AA58 Vyvgart™	Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: „Efgartigimod PH20 SC wird angewendet für die Behandlung erwachsener Patienten mit chronisch entzündlicher demyelinisierender Polyneuropathie (CIDP) mit aktiver Erkrankung trotz Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen.“
Immunglobulin vom Menschen	
IgG intravenös J06BA02 Octagam®	Immunmodulation bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen (0-18 Jahre) bei: [...] - Chronisch inflammatorischer demyelinisierender Polyneuropathie (CIDP) [...]
IgG subkutan J06BA01 Hizentra®	Immunmodulationstherapie bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen (0-18 Jahre): [...] - Chronisch inflammatorischer demyelinisierender Polyneuropathie (CIDP) [...]
Glukokortikoide (systemisch), z.B.	
Prednison H02AB07 generisch	Dieses Arzneimittel ist angezeigt zur Behandlung von Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glucocorticoiden bedürfen. Hierzu gehören je nach Erscheinungsform und Schweregrad: [...] - chronisches Guillain-Barre-Syndrom. [...]
Prednisolon H02AB06 generisch	Dieses Arzneimittel ist angezeigt zur Behandlung von Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glucocorticoiden bedürfen. Hierzu gehören je nach Erscheinungsform und Schweregrad: [...] - chronisches Guillain-Barre-Syndrom. [...]

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2023-B-367 (Efgartigimod)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 23. Januar 2024

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche	4
3 Ergebnisse	5
3.1 Cochrane Reviews	5
3.2 Systematische Reviews	6
3.3 Leitlinien	8
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	15
Referenzen	18

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ECRI	Emergency Care Research Institute
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung erwachsener Patienten mit chronisch entzündlicher demyelinisierender Polyneuropathie (CIDP) mit aktiver Erkrankung trotz Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen.

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation chronisch entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP) durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 03.01.2024 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 85 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 2 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es konnten keine CR im vorliegenden AWG identifiziert werden.

3.2 Systematische Reviews

Zis P et al., 2022 [2].

Immunoglobulin Use for the Management of Painful Peripheral Neuropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis

Fragestellung

The aim of this systematic review and meta-analysis was to study the potential of IG for the treatment of painful peripheral neuropathy (PPN). The outcome of interest was the percentage of patients with PPN who achieved pain relief following IG administration.

Methodik

Population:

- patients with CIDP

Intervention:

- Immunoglobulin (four studies, IG were administered intravenously, while in one study IG were administered subcutaneously)

Komparator:

- placebo

Endpunkte:

- The outcome of interest was the percentage of patients with PPN who achieved pain relief following IG administration.

Recherche/Suchzeitraum:

- systematic literature search on March 17, 2022, in the PubMed database

Qualitätsbewertung der Studien:

- For the evaluation of randomised controlled trials (RCTs), we used the Cochrane Collaboration's tool
- The Joanna Briggs Institute Critical Appraisal Checklist was used for the evaluation of case series, which contains ten items

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 5 studies (Of the included studies, three were placebocontrolled randomized controlled trials and two were retrospective open-label studies)

Charakteristika der Population/Studien:

- Two studies included patients with CIDP, one study patients with diabetic peripheral neuropathy (DPN), and two patients with small fiber peripheral neuropathy (Table 1).

Qualität der Studien:

- Papers were of adequate methodological quality.

Studienergebnisse:

Table 1 Characteristics of the included studies

Study	Type of study	n (IG/placebo)	Disease	Means of diagnosis	IG type	IG dose and frequency	Means of determining PNP response to treatment	F/U period
Kuitwaard [19]	Retrospective open label	77	CIDP	EFNS/PNS criteria	IV	2 g/kg over 5 days	Self-report	NR
Liu [20]	Retrospective open label	32	Apparently autoimmune SFN	Symptoms and skin biopsy. Had autoimmune disease comorbidity	IV	≥ 1 g/kg/4 weeks (range: 1.3–2.0 g/kg/4 weeks)	NRS > 30% reduction	3 months
Hartung [21]	RCT	115/57	CIDP	EFNS/PNS criteria	SC	0.2 g/kg or 0.4 g/kg weekly for 24 weeks	NRS score reduction by 1 point	6 months
Jann [22]	RCT	11/12	DPN	Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group criteria (symptoms and abnormal NCS or symptoms and abnormal SFN test)	IV	2 g/kg over 5 days	NRS > 50% reduction	4 weeks
Geerts [23]	RCT	30/30	Idiopathic SFN	Symptoms and skin biopsy. Normal NCS-only length-dependent pattern	IV	2 g/kg over 2 days and additional 3 g/kg over 6 weeks	Self-report	3 months

RCT randomized controlled trial, *IG* immunoglobulin, *CIDP* chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, *SFN* small fiber neuropathy, *DPN* diabetic peripheral neuropathy, *NCS* nerve conduction studies, *IV* intravenously, *SC* subcutaneously, *PNP* peripheral neuropathic pain, *NRS* numerical rating scale, *F/U* follow-up

- In four studies, IG were administered intravenously, while in one study IG were administered subcutaneously.
- Response to IG Treatment
 - The pooled response to treatment was 65% (96% CI 58–71%). There was substantial heterogeneity across the included studies ($I^2 = 90\%$).
 - This was not a statistically significant difference. There was substantial heterogeneity across the included studies ($I^2 = 62\%$).
 - The likelihood of achieving pain relief with immunoglobulin treatment was 2.9 times higher (95% CI 1.6–5.2) compared to placebo ($p = 0.0003$).
 - Immunoglobulins appear to have a potential for the treatment of pain in patients with peripheral neuropathy, however more studies are needed.
- Adverse events
 - Common adverse events of IG use included headache, nausea, and dizziness [20, 24]; however, no more dropouts have been reported in the IG-receiving groups compared to placebo

Anmerkung/Fazit der Autoren

The use of IG for the treatment of pain due to peripheral neuropathy has a potential therapeutic benefit. Further studies across patients with different types of painful peripheral neuropathy are needed to better characterize this effect. Registration number on PROSPERO: CRD42022319614.

Kommentare zum Review

Die eingeschlossene Patientenpopulation umfasst auch Personen mit Komorbiditäten.

3.3 Leitlinien

Van den Bergh PYK et al., 2021 [1].

European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society

European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force-Second revision

Zielsetzung/Fragestellung

The EFNS/PNS consensus guideline on the diagnosis and management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP) was published first in 2005 (1,2) and revised in 2010 (3,4). The aim of this second revision is to update the 2010 guideline according to the GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) methodology (5) and to formulate evidence-based recommendations and consensusbased Good Practice Points for clinical practice.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium; zutreffend
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz; zutreffend
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt; zutreffend
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- The literature search for each PICO was conducted between June 2018 and July 2019 without restrictions regarding publication date.

LoE/GoR

- The methodology for the development of this guideline followed the frameworks provided by AGREE II (15) and GRADE (5), and the recommendations of the EAN on the development of a neurological management guideline (16).

Sonstige methodische Hinweise

/

Treatment of CIDP

Corticosteroids (PICO 8) Recommendation (strongly recommended treatment with corticosteroids)

- The Task Force strongly recommended treatment with corticosteroids.
- The best corticosteroid regimen is not known.
- Pulsed high-dose corticosteroid treatment with oral dexamethasone or IV methylprednisolone may be considered as an alternative to daily oral prednisone/prednisolone or dexamethasone treatment.
- Long-term corticosteroid treatment may induce significant-side effects.

- Since patients with motor CIDP may deteriorate after corticosteroids, IVIg should be considered as the first-line treatment in motor CIDP (Good Practice Point).

Evidence: Although it is uncertain (very low certainty evidence with 1 trial, 28 participants) (151) whether daily oral prednisone (120 mg daily slowly tapered over 4 months) improved impairment compared with no treatment, observational studies and the abundant clinical practice experience strongly suggest that corticosteroids are effective in CIDP. Daily oral corticosteroid doses commonly used are prednisone or prednisolone 60 mg equivalent to methylprednisolone 48 mg, slowly tapered over 6-8 months, depending on clinical response and possible sideeffects. Although some centres prefer to start with a daily dose of 1-2 mg/kg of prednisolone, there is no evidence that this is superior. An alternative to daily corticosteroid regimens could be pulsed treatment with oral or IV corticosteroids. There is moderate certainty evidence (1 trial, 41 participants) (152), that 6 months' treatment with pulsed high-dose oral dexamethasone (4 days 40 mg monthly) did not improve disability more than daily oral prednisolone (60 mg, slowly tapered over 8 months). There is very low certainty evidence from open follow-up studies or randomized controlled trials that pulsed corticosteroid treatment (40 mg/day for 4 days per month) gave similar improvement in disability to daily oral prednisolone (60 mg, slowly tapering over 8 months). There is very low certainty evidence from open follow-up studies or randomized controlled trials that pulsed corticosteroid treatment (40 mg/day oral dexamethasone or 500 mg/day IV methylprednisolone, each daily for 4 days per month for 6 months) may induce more frequent and longer remission than daily oral corticosteroid treatment (153,154). Low to

Rationale: Because of abundant clinical practice experience, corticosteroid treatment can be used as first-line treatment. However, in patients with (relative) contra-indications for long-term high-dose corticosteroid treatment, IVIg (or subcutaneous immunoglobulin (SCIg)) may be the preferred treatment. Patients should be carefully monitored for treatment response, which usually starts after several weeks or months. Reduction of the corticosteroid dose should be attempted regularly to investigate whether the current high dose is still required or whether the patient is in remission. Addition of calcium and bisphosphonate treatment should be considered. Potential side-effects of corticosteroids (e.g., osteoporosis, gastric ulceration, diabetes, cataracts, avascular necrosis of long bones, arterial hypertension) may outweigh the benefit from treatment in low disability disease.

2 – Immunoglobulin (PICO 9)

2a – IVIg versus placebo (strongly recommended treatment with IVIg)

- The Task Force strongly recommended treatment with IVIg. □ Induction treatment: The usual total IVIg dose is 2 g/kg, divided over 2-5 days. Since not all patients respond to this first course, 2-5 repeated doses of 1g/kg IVIg every 3 weeks may be required before either the patient improves or it can be decided that IVIg is ineffective. Alternatively, clinical experience indicates that a second course of 2g/kg a few weeks after the first course may be sufficient to decide whether IVIg is ineffective.
- Maintenance treatment: Most patients require IVIg maintenance treatment. The best IVIg maintenance dose and schedule are not known.
- Objective end-of-dose deterioration before the next IVIg infusion should be minimised. If it occurs, the IVIg dose may be increased or the infusion interval shortened.
- If the patient is clinically stable, it is recommended to check periodically whether the IVIg dose can be reduced (e.g., by 25% per infusion), the treatment interval lengthened, or the treatment discontinued. Based on clinical experience, this could be done once every 6-12 months for the first 2-3 years of treatment, then less frequently (e.g., every 1-2 years).

Evidence: According to high certainty evidence (5 trials, 269 participants) (98), induction treatment with IVIg produced more short-term improvement than placebo. Adverse events were more common with IVIg than placebo (high certainty evidence), but serious adverse events were not observed (moderate certainty evidence, 3 trials, 315 participants) (98). The ICE randomized controlled trial showed that 94% of patients responded to 2g/kg induction treatment and two subsequent treatments of 1g/kg at 3 weeks intervals (157). The open PRIMA and PRISM studies indicated that a treatment response sometimes may only be observed after 3-5 infusions of 1g/kg every 3 weeks (155,156). Alternatively, clinical experience indicates that most patients respond objectively to no more than two initial courses of 2 g/kg (39). It is not well

known whether an objective response following only after several treatments is due to a delayed treatment response or to the requirement of a different treatment regimen. The 1g/kg every 3 weeks regimen used in the ICE trial for 6 months is often considered as a standard maintenance treatment (157,158), although the IMC trial comparing IVIg with corticosteroids used an IVIg maintenance dose of 2 g/kg every 4 weeks (159). Experience from clinical practice indicates that the IVIg maintenance dose can be lower (0.4 – 1g/kg every 2-6 weeks), but this should be individually adjusted (39,160-162). There is no evidence of a difference in efficacy between different IVIg preparations for treating CIDP. A randomized controlled trial in 27 patients with CIDP comparing 5% freeze-dried and 10% liquid IVIg preparations showed no difference in treatment efficacy (163). Clinical experience indicates that a switch to another preparation may be helpful to relieve sideeffects.

Rationale: The Task Force considered that the demonstrated efficacy of IVIg in trials, together with extensive practical experience of effectiveness, outweigh the frequent minor and the rare but more serious side-effects. IVIg treatment is acceptable and feasible. The major barriers are the high cost, the inconvenience for the patients, and the need for venous access. The initial IVIg treatment course is usually given in a hospital or day care facility. Maintenance IVIg infusions usually can be administered at a day care facility, infusion centre, or in some countries at home with proper monitoring. Potential burden of repeated infusions and high health care costs of IVIg may outweigh the benefit from treatment in low disability disease.

2b – IVIg versus corticosteroids (weakly recommended either IVIg or corticosteroid treatment)

- Both IVIg and oral or IV corticosteroids are first-line treatments for CIDP. Based on the level of evidence, the Task Force did not recommend an overall preference for either treatment modality and weakly recommended either IVIg or corticosteroid treatment.
- Both short- and long-term effectiveness, risks, ease of implementation, and cost should be considered:
 - IVIg may be preferable when it comes to short-term treatment effectiveness, or when (relative) contraindications for corticosteroids exist.
 - There is some indication that pulsed corticosteroids may be preferable for long-term treatment effectiveness, because of a possible higher rate and longer duration of remission, or when IVIg is unaffordable or unavailable.

Evidence: There is little or no difference in short-term improvement of disability with IVIg in comparison with oral prednisolone (moderate certainty evidence; 1 trial, 29 participants) or long-term improvement after IV methylprednisolone (high-certainty evidence; 1 trial, 45 participants) (98). Clinical improvement after IVIg however may be faster and the adherence to the treatment seems to be better after IVIg than after IV methylprednisolone (159). Side-effects of long-term treatment are probably in favour of IVIg (real-life experience). Pulsed IV corticosteroid treatment, however, may increase the rate and duration of remission after 6 months as compared with IVIg based on one small study (low certainty evidence) (154). A trial comparing standard oral prednisolone versus pulsed dexamethasone treatment did not show a difference in remission rate (152).

Rationale: The reason for selecting either IVIg or corticosteroid treatment is based on a series of patient-oriented considerations. Chronic high-dose oral corticosteroid treatment probably has a higher chance of side-effects compared with IVIg, but data on long-term (> 6 months) corticosteroid treatment in CIDP are not available. IVIg is considerably more costly than corticosteroids. Co-morbidity may be important for the choice of treatment. IVIg is preferable when there is an increased risk of developing osteoporosis or diabetes. In children, tablets are better tolerated than regular IV treatments but an effect on growth should be considered.

2c – IVIg versus plasma exchange (weakly recommended treatment with IVIg compared with plasma exchange)

- Although the evidence from studies is limited, the Task Force weakly recommended treatment with IVIg compared with plasma exchange, mainly based on the ease of administration of IVIg.
- In some patients with good vascular access, plasma exchange may be an acceptable option for chronic treatment.

Evidence: Both treatments are considered effective, although the research evidence based on comparative studies is sparse (very low certainty evidence). For induction treatment, plasma exchange and IVIg seem equally effective (98,164,165). Doses used in comparative studies are for IVIg: 0.4 g/kg weekly for 3 weeks, then 0.2 g/kg weekly for the next 3 weeks, and for plasma exchange: 2x/week for 3 weeks, then 1x/week for 3 weeks. For maintenance treatment, no proper studies on long-term efficacy and safety of plasma exchange exist. Long-term treatment effects of IVIg are much better known. Especially in small children, IVIg is preferred over plasma exchange, mainly for practical reasons. Non-controlled studies indicated that plasma exchange can still be effective if treatment with IVIg or corticosteroids fails (166).

Rationale: The main advantage of IVIg is the relative ease of administration (although plasma exchange often can be delivered through peripheral vein access if using a centrifugal machine). IVIg infusion does not require special equipment. If plasma exchange can be delivered through a peripheral vein, the side-effect profile is usually good. Both treatments are expensive, but IVIg is usually even more expensive than plasma exchange. The cost of plasma exchange is dependent not only on the costs of the equipment, but also on the costs of replacement fluids such as albumin or fresh frozen plasma. These costs may vary in different countries. In children, IVIg is preferred over plasma exchange, mainly for practical reasons.

2d – SCIg (siehe nachfolgend)

- The Task Force strongly recommended using SCIg for maintenance treatment in CIDP.
- The Task Force recommended no preference for either IVIg or SCIg for maintenance treatment in CIDP.
- During follow-up, the dose should be tailored according to individual treatment response. The Task Force weakly recommended against using SCIg for induction treatment in CIDP.
- Empfehlung 3 (Empfehlungsgrad)

Evidence: Efficacy of SCIg, compared with placebo, has been demonstrated in two randomized controlled trials with high certainty evidence (PATH trial in 172 patients (168) and another randomized controlled trial in 30 patients (169) in CIDP patients previously responsive to IVIg. There is insufficient evidence that a higher dose (0.4 g/kg weekly) is superior to a lower dose (0.2 g/kg weekly) for maintenance treatment (88). However, a 24-week open-label extension study indicated that there were lower relapse rates in the higher dose group (168). Therefore, long-term dosing should be individualized and tailored to find the most appropriate dose. There are frequent minor side-effects (mainly skin reactions). Limited available information indicates that patients with CIDP might in some cases require higher mean doses of SCIg compared with their previous IVIg dose. There is only very low certainty evidence for using SCIg as induction treatment (one randomized controlled cross-over trial in 20 patients) (169).

Rationale: When CIDP patients switch from IVIg to SCIg, it is reasonable to start using the same mean dose (1:1) per week. If the treatment effect is insufficient, the dose should be adjusted using reliable outcome measures. If the dose is high (> 20-30 g/infusion), an option is to split doses, increase frequency or to use multiple injection sites for subcutaneous infusions. Patients' personal preferences should be considered in choosing SCIg or IVIg. Arguments favouring SCIg include the autonomy and convenience of self-treatment at home, avoiding intravenous cannulation, and possibly fewer systemic side-effects. Disadvantages of SCIg include local side-effects (subcutaneous swelling and pain) and more frequent infusions. Maintenance treatment with SCIg is acceptable and usually feasible.

3 – Plasma exchange (PICO 10) (strongly recommended treatment with plasma exchange)

- The Task Force strongly recommended treatment with plasma exchange.
- The initial treatment may start with 5 exchanges over 2 weeks, thereafter the plasma exchange interval should be individually adapted. If possible, peripheral veins should be used.

Evidence: According to moderate certainty evidence (2 trials, 59 participants), twice-weekly plasma exchange produced more short-term (at 3 or 4 weeks) improvement in disability than sham exchange (98,170-172). In the largest observational study, 3.9% of plasma exchange procedures had complications (173).

Rationale: Plasma exchange requires good vascular access and specialized equipment. In patients with difficult vascular access, who require multiple exchanges in a short period of time, a catheter inserted in a non-peripheral vein can be used. For single exchanges during long-term maintenance treatment, tunneled

catheters may be used. These drawbacks make plasma exchange, despite its effectiveness and relative safety, the third option for chronic treatment after corticosteroids and IVIg.

4 – Other treatments (PICO 11)

4a – Methotrexate (weakly recommended against using methotrexate)

- The Task Force weakly recommended against using methotrexate.

Evidence: According to low certainty evidence (1 randomised parallel-group trial, 60 participants) (174), increasing methotrexate doses to 15 mg weekly for 32 weeks did not allow more participants to reduce corticosteroid or IVIg doses by more than 20% (primary outcome). Serious adverse events were no more common with methotrexate (3 cases) than with placebo (1 case).

Rationale: In making this recommendation, the lack of efficacy in one trial was crucial (174). However, it is acknowledged that the patient selection (insufficient assessment of active disease prior to enrollment) and the relatively low 15mg weekly methotrexate dose used in this trial may have led to an underestimation of the potential efficacy of methotrexate. Observational data that suggests methotrexate might work in some cases (175-178). Nevertheless, given the current lack of demonstrated efficacy and the potential side-effects such as teratogenicity, abnormal liver function, and pulmonary fibrosis (98), methotrexate is not recommended in patients with CIDP.

4b - Interferon beta 1a (strongly recommended against using interferon beta-1a)

- The Task Force strongly recommended against using interferon beta-1a.

Evidence: According to moderate certainty evidence (2 trials, 87 participants), interferon beta-1a (IFN beta-1a), in comparison with placebo, did not allow more patients with CIDP to withdraw from IVIg (179,180). A possible increase in serious adverse events could not be confirmed (low certainty evidence). The drug may have serious adverse events (none in the cross-over trial with 20 participants, but 4 in the IFN beta 1a and none in the placebo group in the randomized controlled trial with 67 participants).

Rationale: In making this recommendation, the Task Force judged the demonstrated lack of efficacy from two randomized controlled trials to be crucial (179,180). The drug may have serious side-effects.

4c – Fingolimod (weakly recommended against using fingolimod)

- The Task Force weakly recommended against using fingolimod.

Evidence: This recommendation is based on the lack of efficacy of fingolimod (0.5 mg once daily) in a randomized controlled trial in 106 patients who were previously treated with IVIg or corticosteroids, providing moderate certainty evidence (181). However, the study design may have led to an underestimation of the potential efficacy, because IVIg was stopped abruptly in all 41 patients who had been receiving IVIg and who were randomized to fingolimod. Therefore, some patients might have relapsed shortly after the start of the trial even before fingolimod had the time to show efficacy. Due to the trial design, some patients may not have had active disease when randomized. Adverse events occurred in 76% of participants receiving fingolimod and 85% on placebo, and serious adverse events such as headache, hypertension, and extremity pain, occurred in 17% and 8% of the patients, respectively.

Rationale: The Task Force did not favour the use of fingolimod to treat CIDP given the current lack of demonstrated efficacy and the associated safety profile of fingolimod.

4d - Other immunosuppressive drugs (siehe nachfolgend)

- Although there is only very low certainty evidence, the Task Force weakly recommended for using azathioprine, cyclophosphamide, ciclosporin, mycophenolate mofetil and rituximab (after failure of proven effective treatments or as add-on medication).
- The Task Force weakly recommended against using alemtuzumab, bortezomib, etanercept, fampridine, fludarabine, immunoabsorption, interferon alpha, abatacept, natalizumab, and tacrolimus.
 - Azathioprine, mycophenolate mofetil, and ciclosporin may be considered as immunoglobulin or corticosteroid-sparing agents in CIDP patients treated with either immunoglobulin or corticosteroids as maintenance treatment.

- Cyclophosphamide, ciclosporin and rituximab may be considered in patients who are refractory to the proven effective treatments (IVIg, corticosteroids and plasma exchange).

Evidence: Azathioprine and mycophenolate mofetil are frequently used in CIDP as immunoglobulin- or corticosteroidsparing agents, although their effectiveness to lower immunoglobulin or corticosteroid dose is uncertain (182-189). Although there is only very limited evidence from case series, cyclophosphamide (190-195), ciclosporin (196-199), and rituximab (200-202) may be considered in patients insufficiently responding or refractory to conventional treatment. The Task Force suggested that rituximab may be tried in children after failure of proven effective treatments, instead of cyclophosphamide because of a better side-effect profile. The Task Force considered the available evidence on effectiveness too limited, and potential harms too great, to support the use of alemtuzumab (203), bortezomib (204), etanercept (205), fampridine (206), fludarabine (207), immunoadsorption (208,209), interferon alpha (210), abatacept (211), natalizumab (212), tacrolimus (213). The Task Force noted that there is insufficient evidence for a positive effect of haematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Since there are significant morbidities and a mortality risk with HSCT, this treatment should only be considered as a last resort option in specialised CIDP centres (214,215).

5 – Pharmacological treatment of pain (PICO 12) (strongly recommended assessment and treatment of pain)

- The Task Force strongly recommended assessment and treatment of pain when present in CIDP.

In patients with CIDP and pain:

- Assess the cause(s) of the pain, whether neuropathic or nociceptive (especially musculoskeletal) pain. Either might be a consequence of CIDP or unrelated to CIDP. Consider alternative diagnoses mimicking CIDP (such as POEMS, vasculitis, diabetes, amyloidosis, CMT1B) in which neuropathic pain may be even more prevalent.
- For neuropathic pain or dysaesthesia, consider treating according to published guidelines (216,217). These recommend tricyclic antidepressants, pregabalin, gabapentin or serotonin-noradrenaline reuptake inhibitors (duloxetine or venlafaxine) as first line treatments.

Evidence: The prevalence of pain (of any type, but with no alternative cause other than CIDP) at any time during the course of CIDP was estimated as 46% in a systematic review (218) and varied between 7 - 72% in different studies, reviewed by Thakur et al. (219). Neuropathic pain was present in 20% of 79 CIDP patients in the study by Bjelica et al (220), and an additional 20% had previously taken medication for neuropathic pain. The quality of pain encompassed many different typical symptoms of neuropathic pain such as burning, dysaesthesiae and others. Non-neuropathic pain in CIDP has not been specifically studied but nociceptive/mechanical pain may be secondary to degenerative changes related to muscle weakness, altered gait and muscle usage patterns, and foot collapse. Radicular pain due to compression of hypertrophic spinal roots has been reported rarely in CIDP (221). There is low certainty evidence for treatment of pain in CIDP. The use of anti-neuropathic pain drugs in CIDP is described in only a few small uncontrolled series (218,220). This limited evidence does not suggest that treatment of neuropathic pain in CIDP should differ from other neuropathic pain conditions. Immune treatment (mostly steroids and/or IVIg), although primarily given to treat motor and sensory deficit, also improved pain in 89% of 46 patients with painful CIDP in pooled uncontrolled small series reviewed by Michaelides et al. (218). However, this evidence is very low certainty, and pain has not been investigated as an outcome in controlled trials demonstrating efficacy of immune treatments. The Task Force does not recommend using immune treatment primarily for treating pain. There are no reports on treatment of nociceptive/mechanical pain in CIDP.

Rationale: Despite the absence of evidence of efficacy of pharmacological treatments for neuropathic pain in CIDP, its widespread use in practice in patients with neuropathic pain and CIDP, and their proven efficacy in other neuropathic pain disorders justifies its use in CIDP patients with pain. Drugs for neuropathic pain often cause sideeffects, but in patients with severe pain the potential gains were judged to outweigh these. Pain treatment is feasible, acceptable and reasonably affordable.

Recommendations and Good Practice Points for treatment of CIDP (Flowchart 3):

For induction treatment

1. IVIg or corticosteroids should be considered in typical CIDP and CIDP variants in the presence of disabling symptoms (strong recommendation). Plasma exchange is similarly effective but may be less well tolerated and more difficult to administer (strong recommendation). The presence of relative contraindications to any of these treatments may influence the choice (weak recommendation). The advantages and disadvantages should be explained to the patient who should be involved in the decision making (Good Practice Point).

2. If the objective response is inadequate or the maintenance doses of the initial treatment (IVIg, corticosteroids, or plasma exchange) result in significant side-effects, the other first-line treatment alternatives should be tried before considering combination treatments (strong recommendation). Adding an immunosuppressant or immunomodulatory drug may be considered, but there is no sufficient evidence to recommend any particular drug (Good Practice Point).

3. In motor CIDP, IVIg should be considered as the initial treatment (Good Practice Point).

For maintenance treatment

1. If the first-line treatment is effective, continuation should be considered until the maximum benefit has been achieved (strong recommendation) and then the dose reduced or the interval increased to find the lowest effective maintenance dose (Good Practice Point).

2. Subcutaneous immunoglobulin (SCIg) and IVIg can both be considered as maintenance treatment in IVIg-responsive patients with active disease (strong recommendation).

3. Neuropathic pain should be treated with drugs according to published guidelines on treatment of neuropathic pain (Good Practice Point).

3 – Plasma exchange (PICO 10) (strongly recommended treatment with plasma exchange)

4. Advice about foot care, exercise, diet, driving, and life style management should be considered. Depending on the needs of the patient, orthoses, physiotherapy, occupational therapy, psychological support and referral to a rehabilitation specialist should be considered (Good Practice Points). Information about patient support groups should be offered (Good Practice Point).

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 01 of 12, January 2024)
am 03.01.2024

#	Suchfrage
1	[mh "Polyradiculoneuropathy, Chronic Inflammatory Demyelinating"]
2	(polyneuropath* OR polyradiculopath* OR polyradiculoneuropath* OR polyneuroradiculopath*):ti,ab,kw
3	((chronic AND inflammatory) OR ((autoimmune OR immune) AND demyelinat*)):ti,ab,kw
4	#2 AND #3
5	(lewis-sumner OR MADSAM):ti,ab,kw
6	CIDP:ti,ab,kw
7	#1 OR #4 OR #5 OR #6
8	#7 with Cochrane Library publication date from Jan 2019 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in PubMed am 03.01.2024

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.

#	Suchfrage
1	polyradiculoneuropathy, chronic inflammatory demyelinating[mh]
2	(polyneuropath*[tiab] OR polyradiculopath*[tiab] OR polyradiculoneuropath*[tiab] OR polyneuroradiculopath*[tiab])
3	(chronic[tiab] AND inflammatory[tiab]) OR ((autoimmune[tiab] OR immune[tiab]) AND demyelinat*[tiab])
4	#2 AND #3
5	lewis-sumner[tiab] OR MADSAM[tiab]
6	cidp[tiab]
7	#1 OR #4 OR #5 OR #6
8	(#7) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (((("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab])

#	Suchfrage
	OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data syntheses*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR syntheses*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
9	(#8) AND ("2019/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
10	(#9) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
11	(#10) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Leitlinien in PubMed am 03.01.2024

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	Polyradiculoneuropathy[mh:noexp]
2	polyradiculoneuropathy, chronic inflammatory demyelinating[mh]
3	(polyneuropath*[tiab] OR polyradiculopath*[tiab] OR polyradiculoneuropath*[tiab] OR polyneuroradiculopath*[tiab])
4	(chronic[tiab] AND inflammatory[tiab]) OR ((autoimmune[tiab] OR immune[tiab]) AND demyelinat*[tiab])
5	#3 AND #4
6	lewis-sumner[tiab] OR MADSAM[tiab]
7	cidp[tiab]
8	#1 OR #2 OR #5 OR #6 OR #7
9	(#8) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
10	(#9) AND ("2019/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
11	(#10) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 03.01.2024

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Van den Bergh PYK, van Doorn PA, Hadden RDM, Avau B, Vankrunkelsven P, Allen JA, et al.** European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint Task Force-Second revision. *Eur J Neurol* 2021;28(11):3556-3583.
 2. **Zis P, Liampas A, Pozotou T, Parperis K, Artemiadis A, Hadjigeorgiou G.** Immunoglobulin use for the management of painful peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis. *Pain Ther* 2022;11(4):1219-1227.
-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2023-B-367

Verfasser	
Name der Institution	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) Bundesärztekammer, Dezernat 6 – Wissenschaft, Forschung und Ethik, Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de)
Datum der Erstellung	22. Januar 2024

(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)

Indikation
...wird angewendet für die Behandlung erwachsener Patienten mit chronisch entzündlicher demyelinisierender Polyneuropathie (CIDP) mit aktiver Erkrankung trotz Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen.
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o. g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
Maßgeblich ist die Leitlinie der European Academy of Neurology und der internationalen Peripheral Nerve Society von 2021, die sich durch eine starke Evidenz-Basierung mit GRADE-Methodik und Mitarbeit von zwei Cochrane-Methodikern auszeichnet (1). Die S2e-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie zur Therapie akuter und chronischer immunvermittelter Neuropathien von 2018 ist im März 2023 abgelaufen, kommt aber zu ähnlichen Empfehlungen wie die neuere internationale Leitlinie (2). Als Erstlinientherapien mit starkem Empfehlungsgrad („strongly recommends...“) nennt die internationale Leitlinie Kortikosteroide (tägliche orale Gaben oder monatliche hochdosierte Pulstherapien oral oder intravenös) und Immunglobuline intravenös oder subkutan in dreiwöchigen Abständen (in der Erhaltungstherapie auch mit längeren Abständen). Beide Therapien werden als insgesamt gleichwertig eingeschätzt. Im Einzelfall kann es Kontraindikationen gegen eine der beiden Therapieoptionen geben, beispielsweise eine Osteoporose als Kontraindikation für eine Steroidtherapie. Aus den Empfehlungen lässt sich ableiten, dass bei Nichtansprechen auf eine der beiden Therapien der Wechsel auf die jeweils andere Erstlinientherapie in Betracht kommt. Dies entspricht auch der klinischen Praxis in Deutschland. Wenn also die o. g. Indikation „...trotz Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen“ bedeutet, dass bislang nur eine der beiden Optionen versucht wurde, dann wäre als ZVT die jeweils andere Therapie angemessen. Patientinnen und Patienten, die auf beide Therapieverfahren nicht angesprochen haben, sind im Versorgungskontext selten. Die CIDP ist mit 0,8–8,9/100.000 ohnehin keine häufige Erkrankung. Die Ansprechraten liegen für beide Erstlinientherapien um 50–60 %, sodass etwa 20 % als

Therapieversager zu erwarten sind. Für diese Patientengruppe gibt die Internationale Leitlinie eine starke Empfehlung für Plasmapheresen (zunächst fünf Mal über zwei Wochen, dann in größeren Abständen), allerdings nur für die Induktionstherapie, da für die längerfristige Therapie keine geeigneten Studien vorlagen. Weitere Einschränkungen der Plasmapherese sind die Belastungen der Patientinnen und Patienten durch den Zeitaufwand von mehreren Stunden pro Sitzung und den großkalibrigen venösen Zugang, der oft die Punktion einer Halsvene erfordert. Daher ist die Empfehlung der Leitlinie für die längerfristige Anwendung zurückhaltend: „In some patients with good vascular access, plasma exchange may be an acceptable option for chronic treatment“ (1). Im Studienkontext kommt als weitere Limitation hinzu, dass zur Verblindung eine Schein-Plasmapherese in der Kontrollgruppe erforderlich würde. Als ZVT scheidet die Plasmapherese damit praktisch aus.

Patienten, die auf Steroide und Immunglobuline nicht angesprochen haben, können nach der internationalen Leitlinie mit folgenden Immunsuppressiva behandelt werden: Cyclophosphamid, Ciclosporin oder Rituximab. Die Empfehlung ist nicht stark („advises..., may be used“), da die Evidenzgrundlage nur schwach ist („very low certainty evidence“) und lediglich auf Fallserien beruht. Azathioprin und Mycophenolatmofetil werden nur als Ko-Medikation zu Steroiden oder Immunglobulinen empfohlen, um deren Dosis reduzieren zu können. Von anderen Wirkstoffen und Therapieverfahren rät die Leitlinie explizit ab: Alemtuzumab, Bortezomib, Etanercept, Fampridin, Fludarabin, Immunadsorption, Interferon alpha, Abatacept, Natalizumab und Tacrolimus.

Als ZVT für CIDP-Patientinnen und Patienten, die auf Steroide **und** Immunglobuline nicht angesprochen haben, eignen sich daher Cyclophosphamid, Ciclosporin und Rituximab (Die zugrunde liegenden Studien finden sich als Referenzen Nr. 195–207 in der internationalen Leitlinie (1)). Diese Wirkstoffe sind in neurologischen Krankenhausabteilungen (und eventuell in universitären Ambulanzen) bekannt und werden eingesetzt, auch zur Behandlung anderer neuroimmunologischer Erkrankungen. Niedergelassene Neurologinnen und Neurologen gehen mit diesen Wirkstoffen in aller Regel nicht um, da aufgrund der Seltenheit die Erfahrung fehlt und da Handhabung und Überwachung aufwendig sind.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o. g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)

Es gibt keine Kriterien für die eine oder andere Therapie nach diagnostischen Subgruppen, solange die Diagnose einer CIDP gesichert oder hochgradig wahrscheinlich ist und andere Ursachen ausgeschlossen wurden. Vermeintliche CIDP-Therapieversager haben oft andere Erkrankungen und sollten daher erneut diagnostisch evaluiert werden, bevor weitere risikobehaftete Therapien zum Einsatz kommen (3). Auch zur Diagnostik gibt die internationale Leitlinie Empfehlungen (1).

Patientenindividuelle Gesichtspunkte können dagegen relevant sein. Beispielsweise würde man bei rezidivierenden Blasenentzündungen möglichst nicht mit Cyclophosphamid behandeln, das selbst hämorrhagische Zystitiden verursachen kann. Oder man würde bei einem guten Ansprechen auf Plasmapheresen in einer schweren Krankheitsphase im Einzelfall prüfen, ob eine Erhaltungstherapie mit weiteren Plasmapheresen wirksam und verträglich ist. Daher ist es für die ZVT sinnvoll, aus mehreren Therapieoptionen auswählen zu können, wobei Plasmapheresen aus den genannten Gründen im Studienkontext wenig praktikabel sind.

Referenzliste:

1. Van den Bergh PYK, van Doorn PA, Hadden RDM et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force – Second revision. J Peripher Nerv Syst 2021;26(3):242-268. doi:10.1111/jns.12455.
2. Sommer C et al. Therapie akuter und chronischer immunvermittelter Neuropathien und Neuritiden, S2e-Leitlinie, April 2018; in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. AWMF-Registernummer: 030/130. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-130l_S2e_Neuropathien_Neuritiden_2019-03-abgelaufen.pdf.
3. Stino AM, Naddaf E, Dyck PJ, Dyck PJB. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy-diagnostic pitfalls and treatment approach. Muscle Nerve 2021;63(2):157-169. doi:10.1002/mus.27046.

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2023-B-367

Verfasser	
Name der Institution	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
Datum der Erstellung	31. Januar 2024

Indikation
...wird angewendet für die Behandlung erwachsener Patienten mit chronisch entzündlicher demyelinisierender Polyneuropathie (CIDP) mit aktiver Erkrankung trotz Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen.
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? (Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)
Dies ist laut DGN-Leitlinie (1) sowie laut EAN-PNS Leitlinie (2) der aktuelle Behandlungsstandard: Kortikosteroide, intravenöse oder subkutane Immunglobuline können gegeben werden. Plasmapherese kann angewendet werden. Im Detail: Kortikosteroide können als wiederholte Pulstherapie, z.B. mit Methylprednisolon 500–1000 mg/Tag über 3 Tage, Wiederholung alle 4 Wochen, oder als orale Dauertherapie, Beginn mit 1 mg/kg Prednisolonäquivalent und langsamem Ausschleichen über Monate gegeben werden. Es ist nicht bekannt, was das beste Kortikosteroidschema und das beste Ausschleichschema ist. Immunglobuline sollen i. v. (IVIG) mit einer Initialdosis von 2 g/kg KG, verteilt auf 2-5 Tage, gegeben werden. Die Erhaltungstherapie wird mit 1 g/kg KG alle 3 Wochen durchgeführt. Bei Langzeitbehandlung können Dosis und Intervall bedarfsorientiert adaptiert werden (Dosissteigerung oder Dosisreduktion, Intervallverlängerung oder Intervallverkürzung). Alternativ können zur Erhaltungstherapie subkutane Immunglobuline (SCIG) gegeben werden, die Dosis hier beträgt 0,2 bis 0,4 g/kg wöchentlich und soll bedarfsorientiert adaptiert werden. Plasmapheresen sollen bei akuten Verschlechterungen oder bei Therapieversagen von Kortikosteroiden und Immunglobulinen angewendet werden. Die übliche Behandlung besteht in 5 Plasmaaustauschen, verteilt auf 2 Wochen. Bei fehlendem Ansprechen auf die o.g. Therapieoptionen wird zunächst eine Überprüfung der Diagnose empfohlen (1). In vielen Fällen (genaue Zahlen sind unbekannt) handelt es sich um andere Diagnosen, wie z.B. eine ATTR-Amyloidose, eine andere genetisch bedingte Neuropathie, oder eine autoimmune Nodopathie. In allen diesen Fällen, und auch bei den meisten nicht genannten Differentialdiagnosen, ist eine von der der CIDP unterschiedliche Therapie indiziert. Wenn bei fehlendem Ansprechen auf die o.g. Therapieoptionen trotz eingehender

Überprüfung die Diagnose der CIDP aufrecht erhalten wird, kommen folgende Behandlungen in Frage:

Rituximab, Azathioprin, Cyclophosphamid, Ciclosporin, Mycophenolat Mofetil. Für keines der Medikamente liegen Daten mit hoher Evidenzstufe zur Wirksamkeit bei CIDP vor, wenngleich deren Wirksamkeit in Einzelfällen diskutiert wird.

Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Daten zur Versorgungspraxis in Deutschland liegen nicht vor. Entsprechende Register befinden sich im Aufbau. Nach Einschätzung der an der Beantwortung dieser Anfrage beteiligten Expert:innen werden über 80% der behandelten CIDP-Patienten in Deutschland mit Immunglobulinen therapiert. Entsprechend der an der Beantwortung dieser Anfrage beteiligten Expert:innen werden die verbleibenden Patient:innen in absteigender Häufigkeit behandelt mit Kortikosteroiden > Rituximab > Cyclophosphamid > Azathioprin > weitere Therapien.

Zu Sequenz bzw. Therapiereihenfolge liegen keine Daten vor. Nach Einschätzung der an der Beantwortung dieser Anfrage beteiligten Expert:innen wird in den meisten Fällen aufgrund der überwiegend guten Verträglichkeit eine Therapie mit Immunglobulinen begonnen.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)

Es gibt Anhaltspunkte dafür, dass die rein motorische Variante der CIDP nicht auf Kortikosteroide sondern nur auf Immunglobuline anspricht (3). Dies wird in der Behandlungsentscheidung meist berücksichtigt. Bei einer Erkrankung, die zwar die CIDP-Kriterien erfüllt, sich aber nach Autoantikörper-Testung als autoimmune Nodopathie oder anti-MAG Neuropathie herausstellt, wird die Behandlungsentscheidung meist zugunsten von Rituximab gefällt (1).

Referenzliste:

1. Van den Bergh PYK, van Doorn PA, Hadden RDM, Avau B, Vankrunkelsven P, Allen JA, Attarian S, Blomkwist-Markens PH, Cornblath DR, Eftimov F, Goedee HS, Harbo T, Kuwabara S, Lewis RA, Lunn MP, Nobile-Orazio E, Querol L, Rajabally YA, Sommer C, Topaloglu HA. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force-Second revision. Eur J Neurol. 2021;28:3556-83.
2. Sommer C. S2e-Leitlinie: Therapie akuter und chronischer immunvermittelter Neuropathien und Neuritiden. DGNeurologie. 2018;1:89-103.
3. Kimura A, Sakurai T, Koumura A, Yamada M, Hayashi Y, Tanaka Y, Hozumi I, Yoshino H, Yuasa T, Inuzuka T. Motor-dominant chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. J Neurol. 2010;257:621-9.

